

COLABORACIÓN ESPECIAL**ALIMENTOS FUNCIONALES Y NUTRICIÓN ÓPTIMA.
¿CERCA O LEJOS?****Manuela Belén Silveira Rodríguez, Susana Monereo Megías y Begoña Molina Baena**

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

RESUMEN

El concepto de alimento funcional, aún no consensuado científicamente, surge en el seno de la Nutrición Óptima, encaminada a modificar aspectos genéticos y fisiológicos y a la prevención y tratamiento de enfermedades, más allá de la mera cobertura de las necesidades de nutrientes. Bajo la perspectiva de la Unión Europea, pueden ser tanto alimentos naturales como procesados industrialmente.

Los alimentos funcionales más relevantes y sobre los que recae la más sólida evidencia científica son los *probióticos*, microorganismos vivos representados fundamentalmente por los derivados lácteos fermentados. Los *prebióticos*, como los fructanos tipo inulina, son el sustrato trófico de los probióticos y potenciales selectores de la flora colónica. La asociación de un prebiótico y un probiótico se denomina *simbiótico*. Se conocen innumerables sustancias con actividad funcional: fibra soluble e insoluble, fitosteroles, fitoestrógenos, ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, derivados fenólicos, vitaminas y otros fitoquímicos.

Los alimentos funcionales ejercen su actividad en múltiples sistemas, especialmente el gastrointestinal, cardiovascular e inmunológico. Se comportan como potenciadores del desarrollo y la diferenciación, moduladores del metabolismo de nutrientes, la expresión génica, el estrés oxidativo y la esfera psíquica.

La construcción de alegaciones sanitarias dirigidas al consumidor debe cimentarse en el conocimiento científico y la regulación legal. Es preciso encontrar biomarcadores eficientes del efecto biológico, analizar las posibles interacciones y realizar estudios válidos en humanos. El objetivo prioritario, sin embargo, debe ser la dieta en su conjunto. Emerge así el futuro reto de una dieta funcional.

Palabra clave: Nutrición. Probiótico. Bifidobacterias. Ácidos grasos. Fibra dietética. Oligosacáridos. Estrés oxidativo. Fitosteroles. Flavonas. Vitaminas.

ABSTRACT**Functional Foods and Optimum Nutrition: A Way or Away?**

The concept of functional food, about which scientific agreement is still lacking, springs from the field of Optimum Nutrition, aimed at modifying genetic and physiological aspects of human life and at the prevention and treatment of a growing number of diseases, far beyond merely covering nutritional requirements. From the European Union perspective, functional foods can be natural as well as industrially processed foods. The leading functional foods regarding which the soundest scientific evidence exists are probiotics, live microbial food ingredients represented mainly by fermented dairy products. Prebiotics, such as inulin-type fructans, are the trophic substrate of probiotics and potential intestinal microflora selectors. The combination of prebiotics and probiotics is termed synbiotic. Innumerable substances are known to have functional effects: soluble and insoluble fiber, phytosterols, phytoestrogens, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids, phenol derivatives, vitamins and other phytochemicals. Functional foods exert their actions on different systems, especially the gastrointestinal, cardiovascular and immunological ones, acting too as enhancers of development and differentiation and positively modulating nutrient metabolism, gene expression, oxidative stress and the psychic sphere. The establishment of Health Claims must be firmly based upon scientific knowledge and legal regulation. Efficient biomarkers related to biological response must be found. Furthermore, it is essential to analyze possible diet or drug interactions as well as it is indispensable to conduct valid studies on humans. The prime objective must be the diet as a whole. Thus, the future challenge of a functional diet emerges.

Key words: Nutrition. Probiotics. Bifidobacterium. Fatty acids. Dietary fiber. Oligosaccharides. Oxidative stress. Phytosterols. Flavones. Vitamins.

Correspondencia:
Manuela Belén Silveira Rodríguez
Servicio de Endocrinología y nutrición
Hospital Universitario de Getafe
Carretera de Toledo, KM 12,500
28095 Getafe
Madrid.

**ORIGEN Y DESARROLLO DE LOS
ALIMENTOS FUNCIONALES**

El concepto actual de nutrición está evolucionando. La «nutrición adecuada», entendida como «suficiente», dirigida a evi-

tar déficits, ha dejado de ser la meta en las sociedades desarrolladas. Emerge la concepción de la alimentación como «nutrición óptima». Su objetivo es la calidad de vida y el bienestar integral del individuo. La nutrición adquiere un nuevo enfoque terapéutico y preventivo; participa en la promoción de la salud y es ya considerada como factor de protección ante una larga serie de circunstancias patológicas. El reto futuro es la nutrición «a la carta», diseñada a medida de los factores genéticos¹ y medioambientales que constituyen y moldean al ser humano. Uno de los primeros pasos son los llamados alimentos funcionales (AF).

Los AF son un concepto no definido aún de forma consensuada en la comunidad científica. Un AF es *aquel que contiene un componente, nutriente o no nutriente, con actividad selectiva relacionada con una o varias funciones del organismo, con un efecto fisiológico añadido por encima de su valor nutricional y cuyas acciones positivas justifican que pueda reivindicarse su carácter funcional (fisiológico) o incluso saludable*. Como puede apreciarse, las fronteras son difusas; tanto con los medicamentos como con casi cualquier alimento, en el más amplio de los sentidos.

De los AF se comenzó a hablar en Japón hace aproximadamente 20 años. Actualmente se engloban bajo el nombre de *FOSHU* (Alimentos para Uso Dietético Especial) y el gobierno japonés construye alegaciones sanitarias encaminadas a mejorar con su consumo la salud de la población².

En los Estados Unidos aparecieron una década después, con la peculiaridad de que, para ser considerado AF, el alimento debe estar siempre «modificado» de alguna forma^{3,4}. Este condicionante no es exigible en la Unión Europea (UE)^{5,6}. En la definición de consenso de Madrid (octubre, 1998) se subrayaron los siguientes aspectos: un AF es el que contiene al menos un elemento nutriente o no nutriente positivo para una o varias funciones del organismo (tabla 1),

más allá del aspecto nutricional convencional, encaminado a incrementar el bienestar o disminuir el riesgo de enfermar. Un AF puede serlo *para toda la población o sólo para un grupo específico*. Abarcan macronutrientes con efectos fisiológicos concretos (almidón, ácidos grasos omega 3, etc.) y micronutrientes esenciales con ingestas «funcionales» necesariamente superiores a las recomendaciones dietéticas diarias. Pueden ser nutrientes o no nutrientes, esenciales o no esenciales, naturales o modificados. Según la concepción europea, el AF debe seguir siendo en todo momento un alimento; es decir, es necesario que ejerza sus efectos beneficiosos consumido como tal alimento, dentro de una dieta convencional y en la cantidad en que habitualmente es ingerido. Esta perspectiva no incluye por tanto a los denominados *nutracéuticos*, más allá de la frontera con el medicamento.

TIPOS DE ALIMENTOS FUNCIONALES. ACCIONES Y OBJETIVOS

1. Probióticos, prebióticos y simbióticos^{7,8}

Probióticos

Los AF más populares son el conjunto de alimentos fermentados por *bifidobacterias* y *lactobacilos*. Pertenecen al grupo de AF denominado *probióticos*. Los probióticos son AF que se caracterizan por contener microorganismos *vivos*. El *yogur* (obtenido de la fermentación de la leche por *L. bulgaricus* y *S. thermophilus*) y otros derivados *lácteos fermentados* son los principales representantes de este grupo de AF, al que también pertenecen algunos vegetales y productos cárnicos fermentados. Los mecanismos por los cuales los probióticos ejercen sus acciones beneficiosas no son bien conocidos, aunque se postulan como los más relevantes la producción de lactasa⁹, la modificación del pH intestinal, la producción de sustancias antimicrobianas¹⁰, la competición

Tabla 1

Objetivos fundamentales de los Alimentos Funcionales

<p>Desarrollo fetal y en primeros años de la vida</p> <ul style="list-style-type: none"> — Crecimiento — Desarrollo (Sistema Nervioso Central; otros sistemas y órganos) — Diferenciación <p>Aparato digestivo</p> <ul style="list-style-type: none"> — Modificación y equilibrio de la microflora colónica — Inmunidad — Incremento de la biodisponibilidad de nutrientes — Mejora del tránsito/motilidad — Proliferación celular — Fermentación de sustratos <p>Aparato cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> — Homeostasis de lipoproteínas — Integridad endotelial — Antitrombogénesis <p>Metabolismo de macronutrientes</p> <ul style="list-style-type: none"> — Mejora de la resistencia a la insulina — Rendimiento óptimo de actividad física — Mantenimiento del peso — Composición corporal (grasa) <p>Metabolismo xenobiótico</p> <p>Esfera psíquica</p> <ul style="list-style-type: none"> — Cognición — Estado de ánimo — Instintos (apetito/saciedad) — Nivel de estrés emocional

con microorganismos patógenos por sus receptores, lugares de unión y nutrientes precisos para su desarrollo, el estímulo del sistema inmune¹¹ y la generación de citoquinas.

Es esencial que los probióticos permanezcan vivos durante su tránsito por el tracto gastrointestinal. Lactobacilos y bifidobacterias potencian la inmunidad¹⁰, favorecen el equilibrio de la microflora colónica, incrementan la biodisponibilidad de ciertos nutrientes, mejoran el tránsito y la motilidad intestinal, estimulan la proliferación celular y elaboran ciertos productos fermentados beneficiosos. Se ha probado de forma concluyente en diversos estudios que *disminuyen la intolerancia a la lactosa*¹² y *la incidencia y duración de las diarreas por rotavirus en lactantes*¹³. *L. casei* es el único que ha demostrado con evidencia científica prevenir y acortar las diarreas por rotavirus del lactante, así como incrementar las concentra-

ciones de IgA en tracto intestinal¹⁴. *L. acidophilus* y *B. bifidum* estimulan de forma inespecífica la actividad fagocítica de granulocitos y la producción de citoquinas¹⁰. Se postula un efecto hipolipemiante¹⁵ y reductor de la mutagenicidad¹⁶ al disminuir la cantidad de ciertas enzimas fecales (β -glucosidasa, β -glucuronidasa, ureasa, nitrorreductasa) así como una acción beneficiosa frente a enfermedades alérgicas o de etiología autoinmune e incluso frente al cáncer^{16, 17}. Sin embargo, no todas las cepas de bacterias ejercen efectos probióticos y existe gran variabilidad en cuanto a sus acciones, tanto entre las distintas especies como dentro de la misma.

Prebióticos

Un *prebiótico*⁷ es el *sustrato trófico* del probiótico. Son sustancias no digeribles por el hombre que forman parte de los alimen-

tos. Benefician al huésped estimulando de forma selectiva el crecimiento y/o actividad de una o un número limitado de bacterias intestinales⁷. Todavía hay poca experiencia en su empleo; por el momento los únicos datos relevantes se refieren a los fructanos tipo inulina (oligosacáridos no digeribles: inulina, hidrolizados enzimáticos de la inulina, oligofructosacáridos (C2-10), fructosacáridos sintéticos de cadena larga). La mayoría de la producción industrial procede de la achicoria. De forma natural están presentes en el trigo, la cebolla, los plátanos, el ajo y los puerros. El consumo medio en Europa es de unos 3-11 g/día, superior al de los Estados Unidos (1-4 g/día).

Las principales acciones de los prebióticos ocurren a nivel gastrointestinal. Debido a su configuración β en C2 llegan al colon sin digerir. Allí son fermentados por las bacterias colónicas, lo que condiciona la selección de la flora de bifidobacterias^{7,18}.

Bajo el enfoque tradicional, la fibra dificulta la absorción de minerales al ser «secuestrados» por ésta. Sin embargo, la evidencia científica actual indica que los minerales unidos a la fibra llegan al colon y allí son liberados, lo que permite entonces su absorción. Más aún, los hidratos de carbono de cadena corta aumentan la absorción colónica de zinc, calcio y magnesio al provocar la atracción de agua por ósmosis, en la que se disuelven dichos minerales¹⁹.

Se señalan acciones favorables de los prebióticos con respecto al estreñimiento²⁰, las diarreas por infección, la osteoporosis (al incrementar la biodisponibilidad del calcio¹⁷), aterosclerosis y enfermedad cardiovascular (al corregir la dislipemia²¹ y la resistencia insulínica²²), obesidad, diabetes mellitus tipo 2^{22,23} e incluso contra el cáncer¹⁷.

Simbióticos

La asociación de un probiótico con un prebiótico se denomina simbiótico. Un

ejemplo son los preparados lácteos ricos en fibra fermentados por bifidobacterias. Se supone que dicha asociación proporciona efectos sinérgicos^{8,15,17,18}. Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado estudios relevantes con simbióticos, por lo que los aparentes beneficios son por el momento especulativos.

2. Alimentos enriquecidos con fibra

La denominación de *fibra dietética*²⁴ se aplica a aquellas sustancias de origen vegetal, en su mayor parte hidratos de carbono, no digeridas por las enzimas humanas y con la peculiaridad de ser parcialmente fermentadas por bacterias colónicas. La *fibra insoluble* engloba a la celulosa, hemicelulosas y lignina. Como acciones funcionales se le atribuyen: el incremento del bolo fecal y el estímulo de la motilidad intestinal; la mayor necesidad de masticado, relevante en las modernas sociedades víctimas de la ingesta compulsiva y la obesidad^{25,27}; el aumento de la excreción de ácidos biliares y propiedades antioxidantes e hipocolesterolemiantes²⁶.

La *fibra soluble* está representada fundamentalmente por pectinas, gomas, mucílagos y algunas hemicelulosas; su principal característica es su capacidad para atrapar agua y formar geles viscosos, lo que determina su poder laxante. Asimismo, al incrementar significativamente la cantidad y consistencia del bolo fecal se consigue un efecto positivo en el caso de diarreas. Además se produce un enlentecimiento del proceso digestivo, del tránsito y de la absorción de hidratos de carbono, así como una adicional sensación de plenitud^{27,25}. Al igual que la fibra insoluble, disminuye la absorción de ácidos biliares y tiene actividad hipocolesterolemiantes²⁶. En cuanto al metabolismo lipídico²⁶, parece disminuir los niveles de triglicéridos, colesterol²⁶ (baja densidad, LDL) y reducir la insulinemia postprandial^{29,30}. Una característica fundamental de la fibra soluble es su capacidad para ser metabolizada

por las bacterias colónicas, con la consiguiente producción de gases (flatulencia, propulsión fecal) y *ácidos grasos de cadena corta*^{31, 32}: acetato, propionato y *butirato*. Los dos primeros pueden ser absorbidos y emplearse para obtener energía. El propionato posee una acción inhibitoria sobre la hidroximetilglutarilcoenzima A reductasa, paso limitante en la síntesis del colesterol endógeno. El butirato es la principal fuente energética del colonocito³¹ y ejerce *efectos tróficos* sobre el mismo, así como acciones antiproliferativas³². El aporte energético puede llegar a alcanzar las 300 kcal/100 g.

Ambos tipos de fibras se encuentran en proporciones variables en los alimentos, aunque de forma genérica puede decirse que la insoluble predomina en los cereales enteros mientras que la soluble abunda en frutas, vegetales y tubérculos. De forma industrial numerosos productos aparecen enriquecidos con las mismas, desde panes, bollos y bebidas a otros tan variopintos como fiambres, patés o embutidos.

3. Ácidos grasos omega 3, ácido oleico y fitosteroles: la gallina de los huevos de oro

En la actualidad, buena parte del esfuerzo de publicistas de la industria alimentaria se centra en una de las mayores fobias de la sociedad contemporánea: «el colesterol». Sin embargo, no hay duda de que la hipercolesterolemia es un importante factor de riesgo cardiovascular y que la modificación de ciertos patrones alimentarios es un arma imprescindible para hacerle frente. Está demostrado que el consumo de grasas saturadas y parcialmente hidrogenadas tipo *trans* favorece la instauración de un perfil lipídico deletéreo a nivel cardiovascular³³. La mayor parte de las investigaciones encaminadas a optimizar la composición grasa de la dieta se han centrado en los ácidos grasos mono y poliinsaturados y, más recientemente, en una nueva familia de moléculas vegetales: los fitosteroles.

Aceites de pescado y ácidos grasos omega 3

Los *ácidos grasos poliinsaturados* (PUFA) *tipo omega 3*³⁴, presentes principalmente en aceites de pescado azul, parecen jugar un papel relevante como agentes antiinflamatorios, antiarritmogénicos³⁵ y protectores a nivel cardiovascular³⁶⁻³⁸. El ácido linoléico (octadecatrienoico; C18:3n-3) es el primordial precursor del ácido docosahexaenóico (DHA) y origen de ciertas prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos con actividad antiinflamatoria, anticoagulante, vasodilatadora y antiagregante (PGE₃, PGI₃, TXA₄ y LTB₅). La competición por las desaturasas y elongasas hepáticas (así como placentarias y de glándula mamaria lactante) para formar DHA en lugar de ácido araquidónico (AA), derivado fundamentalmente del ácido linoleico (octadecadienoico; C18:2n-6; procedente básicamente de los aceites de semillas) parece ser el mecanismo fisiológico fundamental que explicaría dichas acciones. Los ácidos grasos omega 6, procedentes de semillas, generan prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos (PGE₁, PGE₂, PGI₂, TXA₂, LTB₄) estimulantes del sistema inmune, vasoconstrictores y procoagulantes, con perfil por tanto potencialmente proinflamatorio, proalergizante y deletéreo a nivel cardiovascular.

La industria alimentaria fabrica alimentos que han sustituido ácidos grasos saturados o PUFA omega 6 por omega 3, como bollería, leche y derivados, embutidos o incluso huevos (modificando la composición de los piensos de las gallinas, con adición de aceites de pescado).

El aceite de oliva y los ácidos grasos monoinsaturados

La llamada «paradoja mediterránea» propone como explicación para la reducida incidencia de patología cardiovascular en los países mediterráneos³⁹, a pesar de su elevada proporción de grasa en la dieta, al acei-

te de oliva y el moderado consumo de vino (analizado con detalle posteriormente). En dichos países la mayor parte de las grasas provienen del aceite de oliva, que proporciona como ácido graso fundamental el *ácido oleico*. De forma tradicional se ha consumido sin refinar; es el denominado *aceite de oliva virgen*⁴⁰, que aporta diversos fitoquímicos como terpenos, clorofilas, tocoferoles (α, β, γ), esteroides (β -sitosterol, campesterol, estigmasterol) y otros compuestos fenólicos con carácter antioxidante⁴¹, lo cual le confiere un adicional papel protector frente al estrés oxidativo y la peroxidación lipídica⁴².

El ácido oleico⁴³ (octadecaenoico; C18:1n-9) es el representante dietético fundamental de los *ácidos grasos monoinsaturados* o MUFA. Comparte con el resto de ácidos grasos el sistema de desaturasas y elongasas, aunque con menor afinidad; de hecho, el ácido oleico genera pocos derivados de cadena larga, al menos en situaciones fisiológicas. Del ácido oleico se derivan eicosanoides con actividad vasodilatadora y antiagregante⁴⁴. A nivel lipídico origina una reducción de triglicéridos, del colesterol total y LDL, así como de la oxidación del mismo, con el beneficio añadido de ser una de las pocas sustancias conocidas capaz de inducir la elevación de la fracción de alta densidad (HDL)⁴⁵.

¿Margarinas cardiosaludables?: los fitosteroles

Los *fitosteroles*⁴⁶ son esteroides vegetales, es decir, moléculas esteroideas similares al colesterol animal. En la naturaleza están presentes de forma principal en las semillas de las leguminosas. Se conocen más de 40; el mejor estudiado es el grupo de los 4-desmetilesteroides, encabezado por el β -sitosterol (24-etil- Δ^5 -colesten-3- β -ol). Otros relevantes son el campesterol y el estigmasterol. Se postula como acción funcional su efecto hipolipemiente. Debido a su similitud

estructural con el colesterol, compiten con éste por la solubilización en micelas; de este modo, inhiben la absorción tanto del colesterol de la dieta como el endógeno⁴⁷. Este efecto se potencia en la forma esterificada, al incrementarse su liposolubilidad y colateralmente, su palatabilidad. Para ello se emplean aceites vegetales (soja, girasol, maíz, oliva...) y se presentan al consumidor básicamente en forma de margarinas. En la dieta occidental corriente el consumo de fitosteroides oscila entre los 150-350 mg/día (en el caso de seguir una alimentación vegetariana, hasta 500 mg/día). Como se puede apreciar, la magnitud es similar a la del consumo diario medio de colesterol y no se consigue reducir de forma significativa su absorción. Se calcula una cantidad mínima de 1,5-3 g/día para conseguir una disminución cercana al 50% de la absorción de colesterol intestinal, consiguiendo un descenso de colesterol LDL cercano al 10-15%. Con dosis mayores parece alcanzarse una meseta y no se obtienen beneficios importantes⁴⁸.

Los *estanoles* son esteroides saturados, carentes de doble enlace en el anillo esteroide. Se producen por hidrogenación de los esteroides. Su absorción es muy escasa, entorno al 1% y mucho menor que la de los esteroides vegetales, alrededor del 5%, dependiendo de la longitud de la cadena. Genéricamente la denominación de fitosteroides engloba tanto a esteroides y estanoles vegetales.

Es necesario señalar que, al igual que su contrapartida animal, los fitosteroides son potencialmente *aterogénicos*. Sin embargo, este efecto parece no manifestarse debido a su escasa absorción, tanto en su forma libre como esterificada. Lo que sí se ha constatado es la menor absorción de β -carotenos asociada a su consumo⁴⁹; no parece alterarse significativamente la biodisponibilidad de las vitaminas liposolubles A, D y E. De cualquier modo, parece recomendable una actitud de reserva con embarazadas, lactantes y niños pequeños. En el ámbito de la UE,

el *Comité Científico para la Alimentación* ha autorizado la comercialización de margarinas enriquecidas con fitosteroles, con la consideración de seguridad para el consumo humano hasta un nivel máximo del 8% de fitosteroles libres, equivalentes a un 14% de fitosterol esterificado⁵⁰.

4. Fitoestrógenos y legumbres: más allá de la menopausia

Los *fitoestrógenos* son moléculas de origen vegetal con una estructura química similar a los estrógenos; funcionalmente se comportan como *agonistas parciales de los receptores de estrógenos* y se postulan acciones beneficiosas a nivel de los órganos y tejidos que los expresan: tejido óseo⁵¹ (reducción de la osteoporosis), mama y próstata (disminución de la incidencia de cáncer⁵²), mejora de la sintomatología asociada al climaterio y efectos positivos en el sistema cardiovascular⁵³. La mayor fuente natural de fitoestrógenos (*isoflavonas*⁵¹) son las legumbres, en especial la soja (25-40 mg/ración). Las principales isoflavonas son la *genisteína* y la *daidzeína*, junto con sus betaglucósidos, *genistina* y *daidzina*. Sin embargo, las isoflavonas no son el único aspecto funcional de las legumbres.

Las legumbres son alimentos de bajo contenido graso, con la peculiaridad de aportar una elevada proporción de ácido linoleico y también, aunque en menor medida, linolénico. Del total de las grasas que contienen, un 50% son ácidos grasos poliinsaturados y un 25% monoinsaturados. Constituyen una buena fuente de proteínas (desde 7 g/ración las judías a 14 g/ración la soja), menospreciadas previamente y en la actualidad reconocidas de alto valor biológico. Proporcionan gran cantidad de fibra, mezcla de soluble e insoluble (de algo menos de un gramo por ración de soja a 3-4 g/ración de judías). En cuanto a los micronutrientes, las legumbres contienen significativas cantidades de riboflavina, ácido

fólico (aproximadamente 140 g/ración) y minerales con recientemente descubiertas biodisponibilidades sorprendentemente altas, como el zinc, cobre, selenio, hierro⁵⁴ (2 mg/ración de judías, 4 mg/ración de soja) y calcio (unos 140 mg/ración de soja)⁵⁵. Asimismo contienen innumerables sustancias no nutrientes con efectos potencialmente saludables: *taninos*⁵¹ (acción antioxidante); *ácido fítico*⁵⁶ (antioxidante y con posibles efectos anticancerígenos); *saponinas*⁵⁷, de las que son la principal fuente alimentaria y *oligosacáridos*⁵⁸.

Un inconveniente parcial es el hecho de que las legumbres sean deficitarias en metionina, triptófano y cisteína. No obstante, nuestra gastronomía lo ha subsanado al prepararlas de forma tradicional junto con cereales y alimentos de origen animal.

5. Frutas, verduras y hortalizas. Los compuestos fenólicos

El grupo de fitoquímicos que quizás haya despertado mayor interés recientemente, incluso a nivel popular, es el de los *derivados fenólicos*. Se han identificado más de 5.000 moléculas diferentes, entre las que destacan los *flavonoides*⁵⁹. Son compuestos fenólicos que se clasifican en flavononas (naringina, abundante en uvas), flavonas (tangeretina, nobiletina, sinensetina; presentes principalmente en naranjas), flavonoles (quercetina, en el vino tinto, té verde⁶⁰ y negro, cacao⁶¹), flavonoides fenólicos (monómeros y polímeros de catequina de bajo y alto peso molecular, polifenoles; presentes en el vino tinto y rosado, sidra, cacao) e isoflavonas⁵¹, previamente comentadas. Los compuestos fenólicos parecen constituir una defensa natural de las plantas frente a parasitaciones, depredadores y otros patógenos. De hecho, la mayoría de estos compuestos confieren a los alimentos unas características peculiares en cuanto al sabor: amargor (polifenoles de bajo peso molecular) y astringencia (polifenoles de alto peso molecular, como los tani-

nos del vino). Esto hace que dichos alimentos sean rechazados por muchos consumidores y que la industria agroalimentaria haya seleccionado productos con bajo contenido en los mismos, tanto secularmente de forma tradicional como con modernas técnicas de ingeniería genética o en el procesado industrial.

Otros fitonutrientes relevantes son las *antocianinas*, que se encuentran principalmente en frutos de color violáceo/carmesí (manzana roja, uvas, bayas) y en el vino; los *triterpenos* (limoneno y afines, en limón, mandarina, uvas) y los compuestos *organosulfurados* (glucosinolatos y sus productos de la hidrólisis, isotiocianatos; abundantes en berza, repollo, coles de Bruselas⁶², coliflor). Sin embargo, el contenido de compuestos fenólicos es variable dentro de las diferentes especies, dependiendo del tipo de cultivo, germinación, madurez (mayor cantidad cuanto menos maduro), procesado y almacenamiento.

El *resveratrol*⁶³ (3,4',5trihidroxiestilbeno) es una molécula fenólica presente en el hollejo de las uvas y en elevada cantidad en el vino tinto, hasta 15 mg/L. También, aunque en menor medida, se encuentra en el vino blanco. Debido a su carácter antioxidante⁶³ se le atribuyen efectos protectores a nivel cardiovascular⁶³; inhibe la oxidación de las LDL⁶³ y la agregación plaquetaria⁶³; se comporta además como un fitoestrógeno y parece desarrollar acciones antiinflamatorias y anticancerígenas⁶⁴. No obstante, los ensayos realizados hasta el momento con polifenoles no arrojan resultados concluyentes, en parte debido a la deficiente metodología para medir el estrés oxidativo *in vivo*⁶⁵. En diversos estudios epidemiológicos^{66,67} se ha evidenciado una menor morbilidad por enfermedades cardiovasculares⁶⁸, ictus y demencia en consumidores de alcohol. Los efectos funcionales⁶⁶ parecen depender tanto del etanol como de los compuestos fenólicos, presentes principalmente en el vino tinto, en especial los de

crianza. Es posible que el descenso del riesgo cardiovascular esté determinado por la disminución del estrés oxidativo (reducción de la peroxidación de lípidos de membranas y de la oxidación de cLDL)^{69, 70}, su efecto antiagregante⁷¹ y antitrombótico⁷² (menor agregación plaquetaria, descenso del fibrinógeno y otros factores procoagulantes, con aumento de los fibrinolíticos), acciones sobre el perfil lipídico⁷³ (ascenso de cHDL, disminución de cLDL y lipoproteína (a) y a nivel de la proliferación celular y mediadores inflamatorios. De cualquier modo es necesaria una aproximación cuidadosa debido a la magnitud y trascendencia de las patologías asociadas al etilismo y abuso de alcohol⁷⁴.

Además de los compuestos fenólicos previamente comentados, las frutas, verduras y hortalizas ofrecen al hombre un sorprendente arsenal de sustancias funcionales⁷⁵. Aportan vitaminas, provitaminas, minerales y otras moléculas con actividad antioxidante, antiinflamatoria, antiproliferativa⁷⁶⁻⁷⁸, antimicrobiana y reguladora de la homeostasis lipídica. Ejemplos significativos son los *tioalilos*⁷⁹, presentes de forma natural en el ajo y la cebolla; los *licopenos*⁸⁰, abundantes en hortalizas y frutas rojas; los β -*carotenos*⁸¹ (naranjas, mandarinas, zanahorias, albaricoques, mangos) y otros como la *luteína* o la *zeaxantina*. En cuanto a las *vitaminas*, recordemos en especial las vitaminas B₁₂, B₆ y *ácido fólico*, implicados en la reducción de los niveles de homocisteína, recientemente reconocido como un marcador de riesgo cardiovascular⁸². La suplementación periconcepcional de la mujer con ácido fólico [RDA (*Recommended Dietary Allowances*-Cantidad Diaria Recomendada): 600 μ g/día DFE (*Dietary Folate Equivalents*-Equivalentes Dietéticos de Folato)] ha demostrado disminuir significativamente los defectos de cierre del tubo neural⁸³ y podría estar implicada en la reducción de otras malformaciones fetales y de la incidencia de abortos⁸⁴.

ALIMENTOS FUNCIONALES DISPONIBLES EN EL MERCADO. MARCO LEGAL

La lista de AF presentes hoy en los supermercados es sorprendente. Abarca tanto alimentos no modificados (tabla 2) como los procesados industrialmente. La transformación de un alimento en «funcional» puede realizarse eliminando algún componente nocivo (alergeno, grasa saturada), fortificándolo con sustancias beneficiosas (cereales con minerales y vitaminas, pan con fibra, leche con calcio), mediante la adición de un elemento no presente de forma habitual en el mismo (aceite con antioxidantes), la sustitución de un compuesto perjudicial por otro deseable (grasas por inulina, leche desnatada con ácidos grasos omega 3) o a nivel de optimización de la biodisponibilidad/estabilidad. Sobre estos AF modificados industrialmente recae toda la atención del público y los notables esfuerzos de los expertos en marketing⁸⁵.

La UE, al igual que la legislación de la mayoría de los países, prohíbe la publicidad engañosa o los reclamos publicitarios avalados en las propiedades de protección de la salud atribuibles al producto en concreto. No obstante, las lagunas legales son evidentes. Basta con reparar en la serie (creciente) de términos pseudocientíficos del tipo «bio», «orgánico», «ecológico», «lipoactivo», etc. que califican los alimentos en los reclamos publicitarios.

En el mercado europeo la mayoría de las ventas se concentran en productos para el desayuno-merienda: leche (de los más diversos tipos: «bio», con fibra, con calcio, con ácidos grasos omega 3, con vitaminas, baja en lactosa...), yogures y otros productos derivados de la fermentación de la leche, fórmulas infantiles y una gran variedad de postres lácteos (con bifidobacterias, ácido linoleico, esfingolípidos...), margarinas (con ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados, enriquecidas con fitosteroles), galle-

tas, cereales, panes (ricos en fibra, ácidos grasos monoinsaturados...) y zumos u otras bebidas «energéticas». El 65% de todas las ventas las acapara el sector lácteo. Panes y bollería suponen un porcentaje entorno al 10% y las bebidas un 3%. El arsenal crece de forma exorbitante. Huevos y flanes enriquecidos en ácidos grasos omega 3, patés, embutidos (con fibra, bajos en grasa, ricos en vitaminas, fitosteroles y ácidos grasos omega 3), chicles, caramelos (sin azúcar, con vitaminas, con fibra, con cafeína), etc. Incluso se comercializan en forma de cápsulas de sustancias variopintas: resveratrol, aceite de onagra, germen de trigo, levadura de cerveza... Los fructanos tipo inulina⁸⁶ se están empleando como sustitutos de la grasa (solo la inulina) y del azúcar (fructooligosacáridos), como texturizantes y estabilizantes en una variedad de mousses, cremas, lácteos fermentados, gelatinas, helados, galletas, pastas, pan y fórmulas infantiles.

Ante tal avalancha el consumidor tiene dos opciones: lanzarse a la desenfundada (y para muchos excitante) adquisición de estos productos, o resistirse a la tentación por hartazgo, pasotismo y/o escepticismo. Se impone, por tanto, la intervención por parte de las autoridades sanitarias. La comunicación a la población se realiza por las alegaciones sanitarias o *Health Claims*. El incentivo a la población para el consumo de AF debe basarse en evidencias científicas concernientes a los diversos efectos favorables de los mismos. En el momento actual, el conocimiento científico de las distintas acciones de los AF es incipiente; se obtienen con frecuencia resultados no concluyentes o incluso discordantes con relación a las acciones funcionales de alimentos o compuestos⁸⁷. Es necesario encontrar y validar *marcadores relevantes* y *eficientes* para la evaluación del efecto biológico. Se precisan estudios en seres humanos que cuantifiquen la magnitud y trascendencia de sus acciones, así como la *interacción* de un AF con otros componentes de la dieta, sustancias medioambientales, procesado industrial, hábitos de vida y dota-

Tabla 2

Efectos de algunos alimentos funcionales naturales de especial relevancia

<p>Efectos favorables sobre el perfil lipídico: Pescado azul Aceite de oliva virgen Nueces y otros frutos secos Legumbres Vino y otras bebidas alcohólicas Manzana, moras Cebada, avena Zanahoria, champiñón Ajo, cebolla</p> <p>Efecto antioxidante: Limón Tomate Manzana, arándanos Ajo</p> <p>Efecto antiinflamatorio: Ginseng Avena</p> <p>Efecto antiproliferativo: Naranja Berenjena, espinacas Soja Repollo, coles de Bruselas, coliflor, brócoli Perejil Té verde Ajo</p> <p>Efecto antimicrobiano: Arándanos Ajo, cebolla Té verde</p> <p>Efecto antiestrogénico (agonista estrogénico parcial): Anís Soja y otras legumbres Hinojo Repollo</p>
--

ción genética del individuo⁸⁸. Ejemplos ilustrativos de interacción son el hecho de que la actividad de los licopenos aumente con el cocinado⁸⁹ o el posible efecto paradójico prooxidante de los flavonoides en presencia de hierro y cobre.

En Europa, el *Functional Food Science in Europe* (FUSOSE) se propuso como objetivo alcanzar un consenso en cuanto al uso de AF basado en la evidencia científica⁹⁰. Se

concluyó que los AF deben seguir siendo tales alimentos y que sus efectos beneficiosos deben alcanzarse con las cantidades que habitualmente se consumen en una dieta convencional. Se han propuestos dos tipos de alegaciones sanitarias: tipo A: promotores de una o más funciones; y tipo B: reducción del riesgo de enfermedades. En Europa solo se admiten alegaciones científicamente probadas y encaminadas a la prevención. En los Estados Unidos se han diseñado *Health*

Claims concernientes a la relación entre calcio y prevención/tratamiento de la osteoporosis, sodio e hipertensión arterial, grasa y cáncer, ácidos grasos y enfermedad cardiovascular, ácido fólico y defectos de cierre del tubo neural y consumo de frutas y verduras. Se encuentra en marcha el proyecto *PASS-CLAIM* para efectuar un consenso para el sostenimiento científico de los AF, la identificación y validación de marcadores biológicos de los mismos, el diseño de estudios en seres humanos y la reevaluación de los esquemas actuales.

CONCLUSIONES

El concepto de AF emerge como uno de los primeros pasos en el camino hacia la nutrición óptima y personalizada, enfocada a la promoción integral de la salud y a la reducción del riesgo de ciertas enfermedades. Bajo la perspectiva de la UE^{5, 6}, un AF debe seguir siendo tal alimento y, por tanto, ejercer sus acciones funcionales en las cantidades habitualmente consumidas en una dieta convencional.

La evidencia científica, avalada por estudios rigurosos y válidos en humanos, es actualmente escasa. Los AF que han demostrado claramente poseer acciones funcionales son pocos: los probióticos^{7, 9, 13} (lácteos fermentados por lactobacilos y bifidobacterias), los alimentos ricos en ácidos grasos poliinsaturados tipo omega 3^{35, 37, 38} y ácidos grasos monoinsaturados, en especial el aceite de oliva virgen^{39, 40, 41}, el vino y otras bebidas alcohólicas^{67, 68, 72, 73}, en cantidad moderada, y los alimentos de elevado contenido en fibra^{20, 28, 29}. Los efectos beneficiosos de otros AF son, por el momento, especulativos. No obstante, el futuro es prometedor en cuanto a las propiedades de ciertos grupos de AF, como el de los prebióticos⁸, los simbióticos⁸ o los alimentos enriquecidos con fitosteroles⁴⁸.

Es preciso identificar biomarcadores relevantes y eficientes, así como diseñar y llevar a término estudios en seres humanos que

cuantifiquen la magnitud y trascendencia del consumo de los diversos AF y evaluar la posibilidad de interacciones con otros alimentos, sustancias medioambientales, procesos industriales o de preparación culinaria, hábitos de vida, situaciones fisiológicas o patológicas y dotación genética del individuo. El conocimiento de cómo la dieta es capaz de modificar el potencial genético del individuo, fomentar su desarrollo físico y mental, aumentar su bienestar y cambiar la susceptibilidad a ciertas enfermedades puede tener enormes implicaciones sociales, especialmente en el caso de patologías de elevada prevalencia y morbimortalidad: enfermedad cardiovascular, cáncer, obesidad y síndrome metabólico. El uso de AF no debe originar un nuevo desequilibrio nutricional desencadenado por la sobreingesta de un determinado producto. A la hora de establecer los límites superiores de consumo es prioritario tener en cuenta a los grupos de población más vulnerables.

Las alegaciones sanitarias deben estar científicamente probadas, claramente evaluadas sus repercusiones en la población e integrarse globalmente dentro de una dieta; es fundamental evitar un consumo excesivo o que condicione negativamente la ingesta de otros productos necesarios y saludables. La regulación legal y la adecuada comunicación al consumidor, frecuentemente confuso por la carencia de información y la presión publicitaria, en ocasiones engañosa o incluso fraudulenta, son elementos tan básicos a desarrollar como el puro conocimiento científico y la garantía de seguridad alimentaria.

La dieta mediterránea proporciona de forma tradicional, como base de la alimentación, numerosos y variados AF: frutas, verduras, legumbres, hortalizas, pescados, lácteos fermentados, aceite de oliva virgen y en cantidades moderadas, frutos secos y vino. No debe olvidarse que *la dieta en su conjunto ha de constituir el objetivo prioritario*. Quizás en un futuro hablemos, más que de AF, de *Dieta Funcional*⁹¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruan E, Teng JO. Nutritional genomics. *BMJ* 2002;324:1438-324.
2. Arai S. Functional food science in Japan: state of the art. *Biofactors* 2000;12(1-4):13-6.
3. Milner JA. Functional foods: the US perspective. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl):1654S-9S.
4. Position of the American Dietetic Association: functional foods. *J Am Diet Assoc* 1999; 99 (10): 1278-85.
5. FUFOSE, International Life Sciences Institute – ILSI Europe. Scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus Document. *Br J Nutr* 1999; 81: 1S-27S.
6. Roberfroid MB. Concepts and new strategy of functional food science: the European perspective. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl):1660S-4S.
7. Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods?. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl):1682S-7S.
8. Roberfroid MB. Prebiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties. *Br J Nutr* 1998; 80(4):S197-202.
9. Sanders ME. Summary of the conclusions from a consensus panel of experts on health attributes on lactic cultures: significance to fluid milk products containing cultures. *J Dairy Sci* 1993; 76: 1819-28.
10. Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Lainin S, Avirloommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 1992; 32: 141-4.
11. Schiffrin E, Rochat F, Link-Amster H, et al. Immunomodulation of blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci* 1995; 78: 491-7.
12. Marteau P, Vesa T, Rambaud JC. Lactose malabsorption. In Fuller R, ed. *Probiotics 2: applications and practical aspects*. London: Chapman & Hall, 1997: 65-88.
13. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Feeding *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infant in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994; 344: 1046-9.
14. Isoulari E, Juntunen M, Rautanen T, et al. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* 1991; 88:90-7.
15. Taylor GRJ, Williams CM. Effect of probiotics and prebiotics on blood lipids. *Br J Nutr* 1998; 80 (suppl): S225-30.
16. Hosono A, Kitizawa H, Yamaguchi T. Antimutagenicity and antitumor activities of lactic acid bacteria. In Fuller R, ed. *Probiotics 2: applications and practical aspects*. London: Chapman & Hall, 1997: 89-132.
17. Reddy BS. Possible mechanisms by which pro-and prebiotics influence colon carcinogenesis and tumor growth. *J Nutr* 1999; 129(suppl): S 1478-82.
18. Gibson GR, Beatty EB, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995; 108: 975-82.
19. Coudray C, Bellanger J, Catilglia-Delavaud C, et al. Effect of soluble and partly soluble dietary fibres supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy young men. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 375-80.
20. Van Loo J, Cummings J, Delzene N, et al. Functional Food properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO projects (DGXII IRII-CT94-1095). *Br J Nutr* 1999; 81: 121-32.
21. Davidson MH, Maki KC, Synecki C, et al. Evaluation of the influence of dietary inulin on serum lipids in adults with hypercholesterolemia. *Nutrition* 1998; 18:503-17.
22. Takase S, Goda T, Watanabe M. Monostearylglycerol-starch complex: its digestability and effects on glycemic and lipogenic responses. *J Nutr* 1994; 40: 23-36.
23. Jacson TG, Taylor GRJ, Clohessy AM, et al. The effects of the daily intake of inulin on fasting lipid, insulin and glucose concentration in middle-aged men and women. *Br J Nutr* 1999; 89: 23-30.
24. Zarzuelo Zurita A. Fibra. En: *Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Guías Alimentarias para la Población Española*. 1a. Ed. Madrid: IM&C, S.A., 2001. p. 277-87.
25. Delargy HJ, O'Sullivan KR, Fletcher RJ, Blundell JE. Effects of amount and type of dietary fiber (soluble and insoluble) on short term control of appetite. *Int J Food Sci Nutr* 1997; 48(1): 67-77.
26. Kay RM, Truswell AS. Dietary fiber: effects on plasma and biliary acids in man. In: Spiller GA,

- Kay RM, ed. Medical aspects of dietary fiber. New York: plenum Press; 1980: 153-73.
27. Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB. Dietary fiber and weight regulation. *Nutr Rev* 2001; 59(5): 129-39.
 28. Liu S, Buring JE, Sesso HD, Rimm EB, et al. A prospective study of dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease among women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(1): 49-56.
 29. Jenkins DJ, Axelsen M, Kendall CW, Agustín LS, Vuksan V, Smith U. Dietary fiber, lente carbohydrates and the insulin-resistant diseases. *Br J Nutr* 2000; 83(suppl 1):157S-63S.
 30. Chandalia M, Garg A, Lutjohan D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342(19): 1392-8.
 31. Adarwi MSM, Newsholm EU. Fuel utilization in colonocytes of the rat. *Biochem J* 1985; 231: 713-20.
 32. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CPE, MacFarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 1987; 28: 1221-27.
 33. Lichtenstein AH. Trans fatty acids, plasma lipid levels, and risk of developing cardiovascular disease. A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1997; 95: 2588-90.
 34. Mataix Verdú J, Quiles Morales JL, Rodríguez Huertas J. Aceites y grasas. En: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Guías Alimentarias para la Población Española. 1a. Ed. Madrid: IM&C, S.A., 2001. p. 121-31.
 35. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl): 202S-7S.
 36. Clarke SD, Jump DB. Dietary polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription. *Annu Rev Nutr* 1994; 14: 83-98.
 37. Stone NJ. Fish consumption, fish oil, lipids and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1083-6.
 38. GISI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 99: 779-785.
 39. Ramírez-Tortosa MC, López-Pedrosa JM, Suárez A, Ros E, Mataix J, Gil A. Olive oil and fish oil enriched diets modify plasma lipids and the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidative modification in free-living male patients with peripheral vascular disease: the Spanish Nutrition Study. *Br J Nutr* 1999; 82: 31-9.
 40. Ramírez-Tortosa MC, Suárez A, González MC, Mir A, Ros E, Mataix J, Gil A. Effect of extra-virgin olive oil and fish-oil supplementation on plasma lipids and susceptibility of low-density lipoproteins to oxidative alteration in free-living Spanish male patients with peripheral vascular disease. *Clin Nutr* 1999; 18: 167-74.
 41. Owen RW, Giacosa A, Hull WE, et al. Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants. *Lancet Oncol* 2000; 1: 107-12.
 42. Ramírez-Tortosa MC, Urbano F, López-Jurado M, Nestares T, Gómez MC, Mir A, Ros E, Mataix J, Gil A. Extra-virgin more than refined olive oil increases the resistance of LDL to oxidation in free-living men patients with peripheral vascular disease. *J Nutr* 1999; 129: 2177-183.
 43. Ortiz Leyba C, Jiménez Jiménez FJ, Garnacho Montero J, García Garmendia JL. Nuevos sustratos lipídicos en nutrición artificial. En: Gil Hernández A, Ruiz López MD, Sastre Gallego A, Schwarz Riera S. Nutrición Clínica: implicaciones del estrés oxidativo y de los alimentos funcionales. 1a. ed. Madrid: McGraw-Hill; 2001. p. 44-7.
 44. Massaro M, Carluccio MA, De Caterina R. Direct vascular antiatherogenic effects of oleic acid: a clue to the cardioprotective effects of the Mediterranean diet. *Cardiologia* 1999; 44(6): 507-13.
 45. Mataix J, director. Nutrición y alimentación humana. Madrid: Ergón; 2001.
 46. Plaza I. Los fitosteroles, el colesterol y la prevención de las enfermedades cardiovasculares. *Clin Invest Arterioesclerosis* 2001;5:209-18.
 47. Heinemann T, Kullabak-Ublick A, Pietruck B, von Bergmann K. Mechanism of action of plant sterols on inhibition of cholesterol absorption. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 20 (suppl 1):59-63.
 48. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MIJ. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J Nutr* 2000; 130: 767-776.
 49. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MIJ. Effect of low-fat stanol enriched margarine on concentrations of serum carotenoids in subjects with

- elevated serum cholesterol concentrations. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 966-969.
50. Commission Decision on authorising the placing on the market of yellow fat spreads with added phytosterols esters as a novel food or novel food ingredient under regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Communities. C* (2000) 2121: L200/59-60.
 51. Messina MJ. Legumes and soybeans: overview of its nutritional profile and health effects. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 439S-450S.
 52. Messina MJ, Persky V, Setchell KDR, Barnes S. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr Cancer* 1994; 21: 113-31.
 53. Lichtenstein AH. Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk. *J Nutr* 1998; 128: 1589-92.
 54. Lynch SR, Beard JL, Dassenko SA, Cook JD. Iron absorption from legumes in humans. *Am J Clin Nutr* 1984; 40:42-7.
 55. Weaver CM, Plawecki KL. Dietary calcium: adequacy of a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr* 1994; 59 (suppl):1238S-41S.
 56. Harland BF, Morris ER. Phytate: a good or a bad food component? *Nutr Res* 1995; 15:733-54.
 57. Milgate J, Roberts DCK. The nutritional and biological significance of saponins. *Nutr Res* 1995; 15:1223-49.
 58. Hata Y, Yamamoto M, Nakajima K. Effects of soybean oligosaccharides on human digestive organs: estimate of fifty percent effective dose and maximum non-effective dose based on diarrhea. *J Clin Biochem Nutr* 1991; 10: 135-44.
 59. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(4): 418-25.
 60. Ahmad N, Mutktar H. Green tea polyphenols and cancer: biologic mechanisms and practical implications. *Nutr Rev* 1999; 98: 57: 78-83.
 61. Schramm DD, Wang JF, Holt RR, Ensuna JL, Gonsalves JL, Lazarus SA, et al. Chocolate procyanidins decrease leukotriene-prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 2001;73:36-40.
 62. Fahhey JW, Zhang Y, Talalay P. Broccoli sprouts: an exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 10367-72.
 63. Wu JM, Wang ZR, Hsieh TC, Bruder JL, Zou JG, Huang YZ. Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant present in red wine (Review). *Int J Mol Med* 2001;8(1):3-17.
 64. Fremont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci* 2000; 66(8): 663-73.
 65. Morton LW, Abu-Amsha Caccetta R, Puddey IB, Croft KD. Chemistry and biological effects of dietary phenolic compounds: relevance to cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27(3): 152-9.
 66. Wollin SD, Jones PJH. Alcohol, Red Wine and Cardiovascular Disease. *J Nutr* 2001;131:1401-1404
 67. 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: 2836-44.
 68. Mukamal KJ, Conigrave KM, Murray A; et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003; 348:109-118.
 69. 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: 454-7.
 70. Kerry NL, Abbey M. Red wine and fractionated phenolic compounds prepared from red wine inhibit low density lipoprotein oxidation in vitro. *Atherosclerosis* 1997; 135: 93-102.
 71. Renaud SC, Beswick AD, Fehily AM, Sharp DS, Elwood PC. Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:1012-7.
 72. Dimmitt SB, Rackic V, Puddey IB, et al. The effects of alcohol on coagulation and fibrinolytic factors: a controlled trial. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 39-45.
 73. Rackic V, Puddey IB, Dimmitt SB, Burke B, Beilin LJ. A controlled trial of the effects of pattern of alcohol intake on serum lipids levels in regular drinkers. *Atherosclerosis* 1998; 137: 243-52.
 74. Gronbaek M. Factors influencing the relation between alcohol and mortality- with focus on wine. *J Intern Med* 2001;250(4): 291-308.

75. Craig WJ. Phytochemicals: guardians of our health. *J Am Diet Assoc* 1997; 97 (suppl):199S-204S.
76. Dragsted LO, Strube H, Larsen JC. Cancer protective factors in fruits and vegetables: biochemical and biological background. *Pharmacol Toxicol* 1993; 72: 116-35.
77. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 1027-39.
78. Ziegler RG. Vegetables, fruits, carotenoids and the risk of cancer. *Am J Clin Nutr* 1991; 53 (suppl): 251S-9S.
79. Milner JA. Garlic: its anticarcinogenic and antitumorogenic properties. *Nutr Rev* 1996; 54 (suppl): 82S-6S.
80. Clinton SK. Lycopene: chemistry, biology and implications for human health and disease. *Nutr rev* 1998; 56: 35-51.
81. Rock CL. Carotenoids: biology and treatment. *Pharmacol Ther* 1997; 75: 185-97.
82. Brattström L, Wilcken DEL. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 200; 72: 315-23.
83. Bailey LB. New standard for dietary folate intake in pregnant women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl): 1304S-7S.
84. Bailey LB, Jesse G F, III. Folate Metabolism and Requirements. *J Nutr* 1999;129:779-782.
85. Marriott BM. Functional foods: an ecologic perspective. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(6 Suppl):1728S-34S.
86. Murphy O. Non-polyiol low-digestible carbohydrates: food applications and functional benefits. *Br J Nutr* 2001;85(Suppl 1):S47-S53.
87. O'Reilly JD, Mallet AI, McAnlis GT, Young GT, Halliwell B, Sanders TAB et al. Consumption of flavonoids in onions and black tea: lack of effect on F2-isoprostanes and autoantibodies to oxidized LDL in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1040-4.
88. Hennefes CHH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-55.
89. Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992; 122:2161-6.
90. Contor L. Functional Food Science in Europe. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11(4 Suppl):20-3.
91. Herber D, Bowerman S. Applying science to changing dietary patterns. *J Nutr* 2001;131(11 Suppl):3078S-81S.