

EFFECTOS DE HORTALIZAS Y VERDURAS SOBRE LA SALUD

Los estudios epidemiológicos apoyan la asociación entre la elevada ingesta de vegetales y frutas y el bajo riesgo de padecer enfermedades crónicas. Los vegetales y las frutas son una rica fuente de una variedad de nutrientes, que incluyen vitaminas, minerales, fibras dietéticas, y otras clases de principios biológicos activos. Estos principios pueden tener mecanismos de acción superpuestos y complementarios, que incluyen la modulación de los enzimas de detoxificación, el estímulo del sistema inmunitario, la reducción de agregación plaquetaria, la modulación de la síntesis del colesterol y del metabolismo hormonal, reducción de la presión sanguínea, así como efectos antibacterianos, antivirales y antioxidantes. A pesar de que estos efectos han sido estudiados inicialmente en modelos animales y en células en cultivo, los estudios en humanos constituyen un punto intermedio en relación con el riesgo de las enfermedades.

PALABRAS CLAVE: Fruta, vegetales, fitoquímicos, antioxidantes, dieta, humano, cáncer, aterosclerosis, prevención, estudios epidemiológicos, ensayos aleatorios, vegetarianos.

INTRODUCCIÓN.

Miles de fitoquímicos activos biológicamente se han aislado en alimentos vegetales como granos, nueces, legumbres, hortalizas y frutas. De estos grupos de plantas alimenticias, las hortalizas y las frutas son las más diversas botánicamente. En una dieta occidental, las hortalizas y las frutas incluyen raíces, hojas, tallos, frutos y semillas de más de 40 familias botánicas.

Una dieta rica en hortalizas y frutas aportan una protección contra la enfermedad cardiovascular(1), algunos cánceres(2), y otras enfermedades crónicas.

Se han llevado a cabo estudios experimentales en humanos con el fin de examinar la capacidad de los vegetales y las frutas (y sus nutrientes y fitoquímicos) para modular el proceso biológico relacionado con el efecto protector de estos alimentos vegetales (Tabla 1).

Los estudios elegidos fueron los, llevados a cabo en humanos, que relacionaban los efectos de las hortalizas, frutas, o ambos; o bien, un componente de hortalizas, frutas o ambos.

Los estudios se identificaban por: 1) Uso de MEDLINE con palabras clave (p.e. fruta, hortaliza, ajo, beta-caroteno, ácido ascórbico, bioflavonoides), limitando la selección a estudios humanos y revisando los títulos seleccionados y "abstracts" para identificar los estudios experimentales; 2) revisando publicaciones que frecuentemente publican estudios experimentales de nutrición (p.e. *The American Journal of Clinical Nutrition; Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention; Carcinogenesis; Journal*

of Nutrition; and Nutrition and Cancer.); 3) comprobando las referencias en otras publicaciones. Este tercer método se usaba principalmente para acceder a estudios publicados en revistas no citadas en MEDLINE. Los estudios publicados con resultados negativos eran incluidos, a pesar de que muchas veces no quedaba claro si los resultados negativos eran debidos a una falta de efecto real o a una falta de potencial estadístico.

TABLA 1.

POSIBLES MECANISMOS PREVENTIVOS DE LAS HORTALIZAS Y FRUTAS Y SUS CONSTITUYENTES EN ENFERMEDADES, IDENTIFICADOS EN ESTUDIOS DIETETICOS HUMANOS.

- Actividad antioxidante.
- Modulación de enzimas detoxificantes.
- Estimulación del sistema inmunitario.
- Disminución de la agregación plaquetaria.
- Alteración en el metabolismo del colesterol.
- Modulación de la concentración de hormonas esteroides y del metabolismo hormonal.
- Reducción de la presión sanguínea.
- Actividad antibacteriana y antivírica.

MECANISMOS DE ACCION

• ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE.

El efecto antioxidante de determinadas sustancias de plantas, tales como los flavonoides, que son incluso antioxidantes más potentes que las vitaminas C y E (12), no han sido estudiados cuidadosamente en humanos. En un estudio se ha comprobado el efecto del suplemento de un extracto de hortalizas y frutas durante 4 semanas, incluyendo una fuente de flavonoides, en la concentración de lípidos peroxidados(13). El suplemento incluía extracto seco de zumo de hortalizas: zanahoria, perejil, remolacha, brécol, col, repollo, espinaca y tomate, y extracto de zumo de frutas: manzana, naranja, piña, papaya, arándano, y melocotón. La concentración plasmática de peróxido lipídico en 15 sujetos observados disminuyó de 16.85 a 3.13 micro.moles/l. en la primera semana y se mantuvo en este rango en las tres semanas restantes de tratamiento.

Una variedad de compuestos con azufre y precursores del ajo también tienen efectos antioxidantes. En un estudio cruzado aleatorio placebo-control, a doble ciego, llevado a cabo en 10 voluntarios sanos, con un suplemento de 600 mgrs.de polvo de ajo/día, durante dos semanas, se observó una reducción de un 34% en la susceptibilidad de la apolipoproteína B, que contiene lipoproteínas para la oxidación (14).

Los agentes nitrificantes pueden también sintetizarse endógenamente por bacterias y macrófagos activados.

El ácido ascórbico, el alfa-tocoferol, los polifenoles y extractos de frutas y hortalizas inhiben la formación de compuestos N-nitrosos por la destrucción de los agentes nitrificantes (15).(16). El suplemento de

ácido ascórbico y la toma de alimentos ricos en ácido ascórbico en una dieta experimental controlada ha mostrado la capacidad para inhibir la formación endógena de compuestos N-nitrosos en humanos (17-19). De forma similar, en un estudio de dieta controlada realizado en China, dosis de más de 60 ml de zumo de fruta (*Actinidia chinensis* - Kiwi-, *Rosa roxburghii* tract -Cili-, *Rosa laevigata* y *Phyllanthus emblica*), administrada durante dos días redujo la media de excreción de NPRO en torno a un 70%; un suplemento de 75 mgrs. de ácido ascórbico redujo la excreción de NPRO en un 44% (20). Sin embargo, 300 ml. de zumo de hortaliza procesados con esterilización a alta temperatura incrementaba la excreción de NPRO en un 56%. Los autores proponen que la destrucción del ácido ascórbico y otros antioxidantes y la producción de nitrito que ocurre durante el procesamiento y almacenamiento puede explicar estos resultados, y propone que el consumo de hortalizas frescas, mejor que las enlatadas, debe disminuir la nitrificación.

En otro estudio, zumo de zanahoria y tomate (330 ml./día), y polvo de espinaca (10 grs./día), añadidos por separado durante dos semanas a una dieta baja en carotenoides disminuía los fragmentos rotos de ADN en linfocitos en 223 hombres sanos (23). El zumo de zanahoria también reducía la oxidación basal del ADN; por otro lado, el alfa y beta caroteno pueden ser más efectivos que el licopeno y la luteína en la reducción de los radicales libres "in vivo"(23).

El efecto directo de la dieta en la formación de ADN alterado se ha comprobado con el uso de suplemento de ajo. Hageman et al.(24) examinaron el efecto del consumo de ajo en la producción "ex vivo" de productos alterados por el benzopireno en linfocitos. En un estudio piloto no aleatorio con 9 hombres, se aislaron linfocitos sanguíneos de los participantes que habían consumido ajo (3 gr.de ajo/día durante 8 días) que desarrollaron pocos productos alterados cuando eran incubados con benzopireno. Una ensalada de calabaza y yogur era el vehículo utilizado para suministrar el ajo. Curiosamente, el consumo de ensalada sola (control) también daba como resultado una significativa reducción de los fragmentos de ADN dañados por el benzopireno (aunque no de forma tan marcada como con el ajo). También había una disminución en el ADN oxidado medido por la 8-oxo-desoxiguanosina, por medio del consumo de ensalada sola que no se reducía posteriormente con el consumo del ajo, sugiriendo que algún componente del vehículo utilizado en el control también tiene efecto protector.

Los residuos de 8-oxodesoxiguanosina también se pueden medir en orina como resultado de la escisión, reparación y excreción del ADN dañado. Típicamente, la concentración en orina de la 8-oxodesoxiguanosina se asocia al nivel de oxidación del ADN, y por ello, una baja concentración indicaría un riesgo reducido en el daño del ADN. Sin embargo, de forma natural, la 8-oxodesoxiguanosina urinaria es un biomarcador tanto de la oxidación como de la capacidad de reparación de la rotura. Una mayor excreción de 8-oxodesoxiguanosina urinaria en los fumadores en comparación con los no fumadores de edades similares sugiere que constituye un marcador,

por sí mismo, del stress oxidativo dentro de un grupo definido(25). En un estudio con 5 mujeres y 5 hombres suplementados en la alimentación con 300 grs. de coles de Bruselas la excreción de 8-oxodesoxiguanosina urinaria disminuía en 4 de los hombres pero sólo en 2 mujeres(26). El estudio era demasiado pequeño para sacar conclusiones sobre la diferencia sexual a la respuesta ante los vegetales de la familia de crucíferas; concluir si en las mujeres no se observan los mismos efectos beneficiosos que en los hombres debería ser el resultado de un estudio más numeroso.

• MODULACION DE LOS ENZIMAS DETOXIFICANTES

Los enzimas de la detoxificación son esenciales para la biotransformación de algunos compuestos importantes de origen endógeno y la detoxificación de numerosos productos xenobióticos (27)

Muchos productos químicos carcinógenos requieren una activación metabólica por los enzimas de la fase I antes de ejercer sus efectos carcinogénicos. Así pues, en teoría, los productos químicos carcinógenos podrían prevenirse bloqueando el proceso metabólico de activación. Desgraciadamente, en realidad esto no es tan fácil de llevarlo a cabo. La mayor parte del metabolismo carcinogénico ocurre en el hígado. La inhibición de la fase I puede producirse en primer lugar por una eliminación de algunos productos xenobióticos por el hígado, y ello da como resultado una mayor eliminación de un producto carcinógeno en los tejidos extrahepáticos más vulnerables que pueden no tener la misma capacidad de detoxificación que el hígado. Basado en ello, la pregunta de si es beneficioso intentar manipular dietéticamente la disminución de estos enzimas, debe ser tenida en cuenta (29)

Numerosos constituyentes de los alimentos vegetales, que incluyen los flavonoides (29), isotiocianatos (30), y sulfuros de alilo (31), han resultado ser potentes moduladores de las CYP monooxigenasas "in vitro" y en modelos animales. Sin embargo, los efectos de algunos de estos productos fitoquímicos en CYP son complejos. Tienen la capacidad de inhibir ciertos enzimas a altas concentraciones del compuesto y de activar moderadamente el mismo enzima a una concentración baja (32). Además, otros pueden ser inhibidores competitivos de CYPs; sus acciones pueden ser significativas incluso cuando se presentan a bajas concentraciones y en combinación con otros compuestos (28).

Una serie de pequeños estudios en los que las dietas de determinados sujetos eran suplementadas con 300 grs. de coles de Bruselas mostraron la capacidad de esta crucífera para afectar específicamente al isoenzima glutatión transferasa, que incrementa la concentración plasmática (reflejo de la concentración

en el hígado) de la glutatión transferasa -alfa-, e incrementa la concentración de ambas transferasas (alfa y pi) en el epitelio rectal (35). Habitualmente, la inducción de estas enzimas es rápida y alcanza un máximo de actividad a los 5 días de ingestión diaria de un alimento con capacidad de inducción (36). De forma similar, la actividad enzimática decae rápidamente cuando el alimento es eliminado de la dieta.

Los productos xenobióticos comparten algunas de las vías metabólicas con drogas, influyendo en los mismos sistemas enzimáticos por su biotransformación; además, los metabolitos de las drogas pueden ser monitorizados en estudios experimentales para examinar los efectos de los constituyentes de las plantas en los sistemas de detoxificación enzimática. Esto es especialmente útil en estudios humanos en los que muchas veces es difícil acceder a tejidos concretos u órganos para medir directamente la actividad enzimática. Por ejemplo, compuestos de las crucíferas pueden alterar el metabolismo de ciertas drogas tanto por inhibición como por inducción de ciertos CYPs y posiblemente por inducción de ciertas enzimas de conjugación. Pantuk et al. (37) mostraron en 1979 que alimentaciones individuales con una dieta rica en vegetales de la familia de las crucíferas, aumentaban la capacidad para metabolizar fenacetina y antipirina oxidativamente. Consecuentemente, demostraron que consumiendo en la dieta coles de Bruselas y repollo, durante una semana, se podía influir en las enzimas de conjugación, estimulando la conjugación del acetaminofeno con glucurónido pero no con sulfato (38). Coincidió con el incremento en acetaminofeno-glucurónido, una pequeña disminución en la proporción del conjugado C-cisteína acetaminofeno, un producto de la ruta oxidativa en el metabolismo del acetaminofeno. Este efecto también se observaba con una dosis simple de 50 grs. de lepidio (mastuerzo), una rica fuente de fenetil isocianato (39). Chen et al.(39) postularon que la inhibición del sistema CYP2E1 por el fenetil isocianato era el mecanismo más probable, pero que otros sistemas CYP también pueden estar afectados. Vistisen et al. (40) mostraron que la ingestión de brécol (500 grs/día durante 10 días) también incrementaba el sistema CYP1A2, relacionado con el metabolismo de la cafeína en un promedio de un 12%. En otro estudio, una simple dosis de lepidio (mastuerzo) no inhibió el sistema CYP2D6 en humanos, medido por el metabolismo de la debrisoquina (41).

La identificación de productos fitoquímicos que metabolizan selectivamente carcinógenos conocidos es importante para desarrollar estrategias químicas de prevención. Hecht et al. (42) mostraron que el fenetil isocianato puede inhibir el metabolismo del

4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK), que es carcinógeno específico de laringe en fumadores. El consumo de lepidio o mastuerzo (57 grs. 3 veces/día durante 3 días) incrementaba la excreción urinaria de metabolitos detoxificados en torno a un 30%. Parece que el fenil isocianato inhibe el sistema CYP1A2 en el hígado de lo que resulta una mayor reducción de la NNK y su conjugación al 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol(NNL), y su glucurónido (NNL-gluc), con aumento de estos metabolitos en la orina(42). El I3C, un metabolito de la glucobrasicina (encontrada en las plantas crucíferas), también puede proteger contra la carcinogénesis por alteración del metabolismo cancerígeno. Una suplementación de 5 días con I3C (400 mgrs./día) alteraba el metabolismo de la NNK en mujeres fumadoras (43). A diferencia del fenetil isocianato, el I3C disminuía la conversión de NNK a NNL-gluc. Tanto el fenetil isocianato como el I3C protegen contra el tumor de laringe inducido por la NNK en roedores (44,45); sin embargo, sus efectos en la ruta metabólica del NNK, y por lo tanto su modo de protección, son probablemente diferentes.

El zumo de pomelo también inhibe la biotransformación e incrementa la vida media de algunas drogas en humanos, incluyendo la cafeína(46), la felodipina y la nifedipina (47). Esto es debido probablemente al efecto de los flavonoides, particularmente, la naringenina en el sistema CYP1A2(48) y enzimas de la familia CYP3A(49).

Numerosas moléculas lipó e hidrosolubles generadas por la rotura enzimática de compuestos precursores en vegetales del género *Allium* (familia del ajo y de la cebolla), han sido estudiadas por sus efectos en las enzimas de la detoxificación (27), pero pocos trabajos se han llevado a cabo en humanos. En un estudio con 9 hombres, el consumo de 3 grs. de ajo/día durante 8 días provocaba un incremento de un 25% en la actividad de la N-acetil-transferasa sin cambios significativos en los sistemas CYP1A2, CYP2A6, o xantina oxidasa (24). En otro estudio, un suplemento de 12 semanas con extracto de ajo envejecido dado a 16 hombres tuvo un pequeño efecto en el metabolismo oxidativo o en la conjugación del glutatión al acetaminofeno; por el contrario, la conjugación del sulfato aumentaba ligeramente(50). Estos estudios sugieren que el ajo puede no influir significativamente en la oxidación por el sistema CYP en humanos.

• ESTIMULACION DEL SISTEMA INMUNITARIO

La relación de un simple nutriente con la función inmune (52), así como los efectos de la interacción entre nutrientes (51) en modelos animales y humanos

han sido revisados ampliamente. Algunas de las vitaminas asociadas con dietas altas en frutas y hortalizas se relacionan con la mejora de la situación inmunitaria, particularmente en los individuos de mayor edad.

El efecto positivo del ajo, así como el del extracto envejecido sin alicina, sugiere que tanto la alicina como otros componentes no identificados pueden ser responsables de los efectos.

- DISMINUCION DE LA AGREGACION PLAQUETARIA

Numerosos estudios farmacológicos se han desarrollado para comprobar la capacidad de preparaciones de ajo, compuestos de ajo y productos de su metabolismo para inhibir la adhesión o agregación de las plaquetas (revisión de Reuter et al.) (65). Esta actividad inhibitoria puede ser la base fisiológica de los efectos anticancerosos y antiaterogénicos informados sobre el ajo. Los estudios humanos, todavía demasiado escasos, han ayudado a apoyar los efectos observados "in vitro" sobre la capacidad del ajo para inhibir la agregación plaquetaria. Los efectos de los productos fitoquímicos en estas rutas metabólicas en humanos todavía no han sido estudiados.

El zumo de uva.

- ALTERACION DEL METABOLISMO DEL COLESTEROL

Las fibras dietéticas obtenidas de hortalizas y frutas, particularmente las pectinas, se han manifestado con capacidad hipocolesterolemica en humanos (78,79). La adición de pectina (y fibra) que contienen los alimentos a las dietas experimentales también disminuye la concentración de colesterol en plasma en diferentes grados tal como se indica: una combinación de hortalizas (570 grs./día) y manzanas frescas (600grs./día) en un 4%(80); zanahorias frescas (200 grs./día) en un 11%(81); manzanas (350-400 grs./día) en un 8-11%(82); fruto de la guayaba (0.5-1 kgr./día) un 8%(83); y ciruelas (100 grs./día) un 5% (84).

El ajo y el extracto de ajo reducen la concentración de colesterol y de triglicéridos en una variedad de condiciones, incluyendo una alimentación inducida hiperlipidémica, normo- e hipercolesterolemica. Un metaanálisis de 16 ensayos informa de una diferencia media en la reducción del colesterol total de 0.77 mmol./l (12% de reducción) entre el grupo tratado con ajo y los sujetos control que evitaron tomar ajo o recibieron un placebo, sin cambios significativos en

HDL-colesterol (88). De forma similar, un reciente ensayo controlado en sujetos hipercolesterolemicos informó de una reducción en la media del colesterol total y en el LDL-colesterol de un 11.5% y 14.2%, respectivamente, con 900 mgrs.de ajo/día durante 12 semanas (89). Este efecto de disminución del LDL-colesterol puede ser debido a la inhibición de la biosíntesis de colesterol hepático a través de la inhibición de la hidroximetilglutaril-CoA-reductasa (NADPH) (EC 1.5.1.20) (90).

- MODULACION DE LA CONCENTRACION DE HORMONAS ESTEROIDES Y DEL METABOLISMO HORMONAL.

El consumo de una dieta vegetariana está asociado con una baja concentración en la circulación de hormonas esteroides sexuales, incremento de la excreción de estrógenos y diferentes perfiles hormonales a los observados en una dieta omnívora (91). En el pasado, gran parte de la respuesta a tales dietas se ha atribuido al efecto fisiológico de la fibra vegetal, bien sola (92) o en combinación con los efectos de una dieta baja en grasas (93,94). Sin embargo, otros constituyentes de las hortalizas y las frutas también pueden influir en el metabolismo de las hormonas esteroideas endógenas.

- REDUCCION EN LA PRESION SANGUINEA.

El control de la presión sanguínea es importante en la prevención de enfermedades cardiacas, de riñón y de ciertos ataques, y puede estar influenciada por numerosos factores. La hipertensión puede estar causada por aterosclerosis, desequilibrio del sistema renina-angiotensina e hiperinsulinemia, que incrementa la retención de sodio en el cuerpo y acelera la aterosclerosis. Consecuentemente, un plan nutricional global para minimizar la hipertensión incluye alcanzar y mantener un saludable peso corporal, consumir una dieta rica en calcio, fósforo y magnesio, y consumir bebidas alcohólicas y sodio con moderación.(100).

La sustitución de productos animales por productos vegetales en ensayos con dietas vegetarianas reduce la presión sanguínea en individuos normotensivos e hipertensivos (101,102). La disminución de consumo de grasa y el aumento de fibra en la dieta y minerales, tales como potasio y magnesio, son aspectos de una dieta alta en hortalizas y frutas diseñada para reducir la presión sanguínea.

El ajo es probablemente el caso mejor estudiado. Las reducciones en la presión sanguínea sistólica y diastólica de las que se ha informado en respuesta al suplemento con ajo han sido del orden de un 6.7% y

un 7.9% respectivamente(65). El mecanismo para este efecto hipotensivo de los constituyentes del ajo en humanos no está claro. Los resultados en estudios realizados en animales e “in vitro” sugieren algunos posibles mecanismos, que incluyen un efecto directo de relajación en la fibra muscular lisa, un aumento en la concentración de adenosina sanguínea por inhibición de la desaminasa de la adenosina y del enzima conversor de la angiotensina (EC 3.4.15.1), y producción de ácido nítrico; el sistema de las prostaglandinas no parece que desempeñe un papel significativo (65). La adición de guayaba, una fruta rica en potasio, a la dieta de los pacientes con hipertensión esencial, se asociaba con una disminución neta en la presión sistólica y diastólica media de 7.5 y 8.5 mm.de Hg, respectivamente (83).

- ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA Y ANTIVIRAL.

Las plantas han desarrollado una sofisticada defensa activa contra los agentes patógenos, siendo uno de ellos la producción de compuestos antibióticos. Siglos de sabiduría popular han identificado ciertos frutos o vegetales con un potencial antibacteriano o antivírico; sin embargo, los ensayos clínicos aleatorios con placebo-control, para comprobar los efectos de estas plantas y sus productos fitoquímicos son inexistentes. Considerando que 1) los virus son reconocidos en la actualidad como la segunda causa conocida de cáncer humano; 2) algunas infecciones bacterianas están asociadas con riesgo a ciertos cánceres (106); y 3) la resistencia microbiana a las drogas está comenzando a ser un problema (107), son necesarios esfuerzos para identificar los componentes de la dieta que podrían formar parte de un esquema global para la prevención primaria de las infecciones.

El ajo hace mucho tiempo que se ha usado como antibiótico, antiviral y antifúngico, y en países donde la medicina moderna es escasa, permanece como un tratamiento para las infecciones (65). Antes de la era de las sulfamidas y de los modernos antibióticos, las preparaciones de ajo se usaban en las epidemias del tífus, paratífus, cólera, disentería, disentería amebiana, difteria, tuberculosis, influenza y poliometritis (revisión de Reuter et al.) (65). Durante la Primera Guerra Mundial, los soldados cuyas dietas incluían ajo sufrieron menos frecuentemente de disentería que los que no tomaban ajo (65). “In vitro”, el jugo de ajo y el extracto de ajo son efectivos contra un amplio espectro de bacterias gram-positivas y gram-negativas(108). Incluso a bajas concentraciones, son especialmente unos potentes inhibidores de *Helicobacter pylori*, la bacteria implicada en el desarrollo de úlceras gástricas y duodenales(109). Ha de comprobarse si los efectos “in vitro” son trasladables a humanos.

El zumo de arándano hace tiempo que se ha utilizado como tratamiento para las infecciones del tracto urinario en mujeres, sin embargo, su efecto ha sido comprobado recientemente en un estudio a doble ciego, aleatorio, con placebo-control. Avorn et al. (110), mostraron que 300 ml. de zumo de arándano/día durante 6 meses puede influir en la flora bacteriana del tracto urinario: la bacteriuria se encontraba en un 28% de las muestras de orina del grupo placebo en comparación con el 15% de las muestras del grupo que bebía el zumo de arándano. El efecto aparecía sólo tras 4-8 semanas, mientras que, para los autores, se producían modificaciones de la flora intestinal, los patógenos habituales del tracto urinario en la mujer. No había evidencias de que la acidificación urinaria fuera responsable del efecto observado.

- ESTUDIOS SOBRE SUPLEMENTOS DIETETICOS.

Las hortalizas y las frutas son ricas fuentes de vitaminas C y E, ácido fólico y el precursor de la vitamina A, el beta-caroteno. Los estudios epidemiológicos muchas veces aportan una asociación inversa entre estas vitaminas específicas, ingeridas tanto en hortalizas como en frutas, y el riesgo de enfermedad (2,3). Los estudios de observación no pueden establecer si las vitaminas por sí mismas son protectoras o si sirven como marcadores del consumo de frutas y hortalizas; son necesarios estudios aleatorios para comprobarlo. Los ensayos clínicos de la suplementación de vitaminas en enfermedades coronarias y en el cáncer, y la tasa de mortalidad, recientemente revisados por Patterson et al. (111), Duell (112) y Boeing and Rausch (113), sugieren que la suplementación de vitaminas C y E influyen en diferentes grados. Las pruebas sobre la incidencia del cáncer no muestran un significativo efecto protector del beta-caroteno en la población sana (114) y estaba asociado con un incremento del riesgo de cáncer de pulmón en dos poblaciones de alto riesgo (115,116). El efecto protector se encontraba en el caso del alfa-tocoferol contra el cáncer de próstata; combinaciones de retinol y zinc con beta-caroteno, alfa-tocoferol y selenio contra el cáncer de estómago; y selenio contra cánceres de pulmón y próstata (111). Ensayos a gran escala que examinan los efectos de la suplementación en el riesgo de enfermedades cardíacas y cerebrovasculares muestran un incremento de la mortalidad en los enfermos cardiovasculares (115,116) y determinados ataques (115), con beta-caroteno, y una reducción no significativa del 10% en la mortalidad cerebrovascular con una combinación de beta-caroteno, alfa-tocoferol, y selenio (117). Otros ensayos aleatorios se están desarrollando para

comprobar la eficacia de la suplementación de vitaminas y minerales en la prevención de enfermedades coronarias y en el cáncer (113).

- INTERVENCIONES DIETÉTICAS.

Hasta la fecha, los estudios de intervención en la prevención de enfermedades usando hortalizas, frutas o ambos son escasos. En un ensayo aleatorio de un año, consumiendo de una dieta baja en grasa y enriquecida con fruta y hortaliza, comparada con una dieta estándar baja en grasa, se observaba una aparente reducción de un 40% en los episodios cardíacos y un 45% en la reducción de la mortalidad en 406 hombres con infarto de miocardio (118).

CONCLUSION.

Las hortalizas y las frutas y sus constituyentes son potentes efectores de los sistemas biológicos en humanos. Los estudios dietéticos experimentales realizados en humanos muestran la capacidad de los alimentos vegetales y algunos de sus constituyentes para modificar las rutas metabólicas antioxidantes, los enzimas de detoxificación, y el sistema inmunitario, así como para modificar las concentraciones y el metabolismo del colesterol y hormonas esteroideas (Tabla 1). Algunos productos fitoquímicos tienen mecanismos de acción solapados, y en el contexto de los alimentos vegetales, o incluso en el de una dieta vegetariana, pueden tener efectos sinérgicos, aditivos o inhibitorios entre sí. Estos aspectos han comenzado a desarrollarse escasamente en estudios experimentales humanos.

El efecto protector de las hortalizas y las frutas, observado en estudios epidemiológicos, no se observa con dosis farmacológicas de plantas alimenticias o sus constituyentes, sino con la ingesta que forma parte de una dieta habitual. A pesar de que muchas veces se actúa bajo la premisa de que “si algo es bueno, más es mejor”, los datos epidemiológicos indican que el consumo de frutas y hortalizas dentro de lo razonable y culturalmente admitido es en sí mismo beneficioso; así pues los estudios experimentales que usan una ingesta aceptable de productos vegetales variados, son importantes para aclarar los mecanismos por los que los humanos son protegidos. La investigación de los efectos en dosis farmacológicas de los constituyentes individuales de plantas puede servir para identificar el uso particular de determinados compuestos, pero considerando que: 1) es improbable que uno de los componentes sea una “varita mágica” para la prevención de una miriada de enfermedades crónicas; 2) los humanos seguirán tomando alimentos para nutrir el cuerpo y el alma, pero debemos permanecer convencidos en el

consumo de una variedad de vegetales y frutas como parte de una dieta básicamente vegetariana.

BIBLIOGRAFIA :

(Johanna W. Lampe). *Am.J. Clin.Nutr.*, 1.999; 70 (suppl.): 475S-90

- 1 - Ness AR, Powles JW. Fruit and vegetables, and cardiovascular dis-case: a review. *Int J Epidemiol* 1997;26:1-13.
2. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc* 1996;96:1027-39.
3. Serdula MK, Byers T, Mokdad AH, Simoes E, Mendlein JM, Coates RJ. The association between fruit and vegetable intake and chronic disease risk factors. *Epidemiology* 1996;7:161-5.
4. Borriello SP, Setchell KDR, Axelson M, Lawson AM. Production and metabolism of ligians by human faecal flora. *J Appl Bacteriol* 1985;58:37-43.
5. Rock CL, Jacob RA, Bowen PE. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. *J Am Diet Assoc* 1996;96:693-702.
6. Gordon MH. Dietary antioxidants in disease prevention. *Nat Prod Rep* 1996;13:265-73.
7. Hussein O, Rosenblat M, Refael G, Aviram M. Dietary selenium increases cellular glutathione peroxidase activity and reduces the enhanced susceptibility to lipid peroxidation of plasma and lowdensity lipoprotein in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1997;63:679-85.
8. Koenig JS, Fischer M, Bulant E, Tiran B, Elmadfa I, Druml W. Antioxidant status in patients on chronic hemodialysis therapy: impact of parenteral selenium supplementation. *Wien Klin Wochenschr* 1997;109:13-9.
9. Allard JP, Royali D, Kurian R, Muggli R, Jeejeebhoy KN. Effects of O-carotene supplementation on lipid peroxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 1994;59:884-90.
10. Brown KM, Morrice PC, Duthie GG. Vitamin E supplementation suppresses indexes of lipid peroxidation and platelet counts in blood of smokers and nonsmokers but plasma lipoprotein concentrations remain unchanged. *Am J Clin Nutr* 1994;60:383-7.
11. Vasankari TJ, Kujala UM, Vasankari TM, Vuorimaa T, Abotupa M. Increased serum and low-density-lipoprotein antioxidant potential after antioxidant supplementation in endurance athletes. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1052-6.
12. Rice-Evans CA, Miller NJ, Bolwell PG, Bramely PM, Pridham JB. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free Radic Res* 1995;22:375-83.
13. Wise JA, Morin RJ, Sanderson R, Blum K. Changes in plasma carotenoid, alpha-tocopherol, and lipid peroxide levels in response to supplementation with concentrated fruit and vegetable extracts: a pilot study. *Curr 7ler Res Clin Exp* 1996;57:445-61.
14. Phelps S, Harris WS. Garlic supplementation and lipoprotein oxidation susceptibility. *Lipids* 1993;28:475-7.
15. Bartsch H, Frank N. Blocking the endogenous formation of Nnitroso compounds and related carcinogens. In: Stewart BW, McGregor D, Kleihues

- P, eds. Principles of chemoprevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1996:189-201. (IARC Scientific Publication no. 139.)
16. Ohshima H, Bartsch H. Quantitative estimation of endogenous nitrosation in humans by monitoring N-nitrosoproline excreted in the urine. *Cancer Res* 1994;41:3658-62.
 17. Knight TM, Forman D. The availability of dietary nitrate for the endogenous nitrosation Of L-proline. In: Bartsch H, O'Neill IK, Schulte-Hermann R, eds. The relevance of N-nitroso compounds to human cancer: exposure and mechanisms. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1987:518-23. (IARC Scientific Publication no. 84.)
 18. Lu SH, Yang WX, Guo LP, et al. Determination of N-nitrosamines in gastric juice and urine and a comparison of endogenous formation of N-nitrosoproline and its inhibition in subjects from high- and low-risk areas for oesophageal cancer. In: Bartsch H, O'Neill IK, Schulte-Hermann R, eds. The relevance of N-nitroso compounds to human cancer: exposure and mechanisms. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1987:538-43. (IARC Scientific Publication no. 84.)
 19. Bartsch H, Ohshina H, Pignatelli B. Inhibitors of endogenous nitrosation-- mechanisms and implications in human cancer prevention. *Mutat Res* 1988;202:307-24.
 20. Xu GP, Song PJ, Reed PI. Effects of fruit juices, processed vegetable juice, orange peel and green tea on endogenous formation of N-nitrosoproline in subjects from a high-risk area for gastric cancer in Moping County, China. *Eur J Cancer Prev* 1993;2:327-35.
 21. Duthie SJ, Ma A, Ross MA, Collins AR. Antioxidant supplementation decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Cancer Res* 1996;56:1291-5.
 22. Uniegaki K, Ikegami S, Inoue K, et al. O-Carotene prevents x-ray induction of micronuclei in human lymphocytes. *Am J Clin Nutr* 1994;59:409-12.
 23. Pool-Zobel BL, Bub A, Müller H, Wollowski I, Rechkemmer G. Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first results of a human intervention trial with carotenoid-rich foods. *Carcinogenesis* 1997;18:1847-50.
 24. I-lageman G, Krul C, van Herwijnen M, Schilderman P, Kleinjans J. Assessment of the anticarcinogenic potential of raw garlic in humans. *Cancer Lett* 1997; 114:161-2.
 25. Loft S, Vistisen K, Ewertz M, Tjonneland A, Overvad K, Poulsen HE. Oxidative DNA damage estimated by 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in humans: influence of smoking, gender and body mass index. *Carcinogenesis* 1992; 13:2241-7.
 26. Verhagen H, de Vries A, Nijhoff WA, et al. Effect of Brussels sprouts on oxidative DNA-damage in man. *Cancer Lett* 1997; 114:127-30.
 27. Yang CS, Smith T, Long J-Y. Cytochrome P-450 enzymes as targets for chemoprevention against chemical carcinogenesis and toxicity: opportunities and limitations. *Cancer Res* 1994;54:1982S-6S.
 28. Yang CS, Brady JF, Hong J-Y. Dietary effects on cytochromes P450, xenobiotic metabolism and toxicity. *FASEB J* 1992;6:737@.
 29. Eaton EA, Walle UK, Lewis AJ, Hudson T, Wilson AA, Walle T. Flavonoids, potent inhibitors of the human p-form phenolsulfotransferase. *Drug Metab Dispos* 1996;24:232-7.
 30. Hecht SS. Chemoprevention by isothiocyanates. *J Cell Biochem* 1995;22(suppl): 195-209.
 31. Brady JF, Li DC, Ishizaki H, Y@tng CS. Effect of diallyl sulfide on rat liver microsomal nitrosamine metabolism and other monooxygenase activities. *Cancer Res* 1988;48:5937-40.
 32. Obermeier MT, White RE, Yang CS. Effects of bioflavonoids on hepatic P450 activities. *Xenobiotica* 1995;25:575-84.
 33. Laursen-Su S, Williams DE. Dietary indole-3-carbinol inhibits FMO activity and the expression of flavin-containing monooxygenase form 1 in rat liver and intestine. *Drug Metab Dispos* 1996;24:927-31.
 34. Nijhoff WA, Mulder TPJ, Verhagen H, van Poppel G, Peters WHM. Effects of consumption of Brussels sprouts on plasma and urinary glutathione S-transferase class-c₁ and -Tr in humans. *Carcinogenesis* 1995; 16:955-7.
 35. Nijhoff WA, Grubben MJAL, Nagengast FM, et al. Effects of consumption of Brussels sprouts on intestinal and lymphocytic glutathione S-transferases in humans. *Carcinogenesis* 1995; 16:2125-8.
 36. Sreerama L, Hedge MW, Sladek NE. Identification of a class 3 aldehyde dehydrogenase in human saliva and increased levels of this enzyme, glutathione S-transferases, and DT-diaphorase in the saliva of subjects who continually ingest large quantities of coffee or broccoli. *Clin Cancer Res* 1995;1:1153-63.
 37. Pantuck EJ, Pantuck CB, Garland WA, et al. Stimulatory effect of Brussels sprouts and cabbage on human drug metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:88-95.
 38. Pantuck EJ, Pantuck CB, Anderson KE, Wattenberg LW, Conney AH, Kappas A, Effect of Brussels sprouts and cabbage on drug conjugation. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:161-9.
 39. Chen L, Mohr SN, Yang CS. Decrease of plasma and urinary oxidative metabolites of acetaminophen after consumption of watercress by human volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:651-60.
 40. Vistisen K, Poulsen HE, Loft S. Foreign compound metabolism capacity in man measured from metabolites of dietary caffeine. *Carcinogenesis* 1992;13:1561-8.
 41. Caporaso N, Whitchose J, Monkman S, et al. In vitro but not in vivo inhibition of CYP2D6 by phenethyl isothiocyanate (PEITC), a constituent of watercress. *Pharmacogenetics* 1994;4:275-80.
 42. Ilecht SS, Clueng F-L, Richie JP Jr, et al. Effects of water consumption on metabolism of a tobacco-specific long carcinogen in smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:877-84.
 43. Oli E, Garbers S, Bradlow UL, Carmella SG, Akerkar S, Hecht SS. Effects of indole-3-carbinol on the metabolism of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:517-22.
 44. Morse MA, LeGreca SD, Amin S, Chung F-L. Effects of indole-3-carbinol on lung tumorigenesis and DNA methylation induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), and on the metabolism and disposition of NNK in A/J mice. *Cancer Res* 1990;50:2613-7.
 45. Hecht SS, Trushin N, Rigotty J, et al. Complete inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone induced rat lung tumorigenesis and favorable modification of biomarkers by phenethyl isothiocyanate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:645-52.
 46. Fuhr U, Klittich K, Staib AJ. Inhibitory effect of grapefruit juice and the active component naringenin on CYP1A2 dependent metabolism of caffeine. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:431-6.
 47. Bailey DG, Spence JD, Munoz C, Arnold JMO. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet* 1991;337:268-9.
 48. Fuhr U, Maier A, Keller A, Steinjans VW, Sauter R, Staib AH. Lacking effect of grape fruit juice on

- theophylline pharmacokinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995;33:311-4.
49. Lee YS, Lorenzo BJ, Koufis T, Reidenberg MM. Grapefruit juice and its flavonoids inhibit 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:62-71.
 50. Gwilt PR, Lear CL, Tempero MA, et al. The effect of garlic extract on human metabolism of acetaminophen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:155-60.
 51. Kubena KS, McMurray DN. Nutrition and the immune system: a review of the nutrient-nutrient interactions. *J Am Diet Assoc* 1996; 96:1156-64.
 52. Chandra RK, Sarchielli P. Nutritional status and immune responses. *Clin Lab Med* 1993; 13:455-61.
 53. Bogden JD, Bendich A, Kemp FW, et al. Daily micronutrient supplements enhance delayed-hypersensitivity skin test responses in older people. *Am J Clin Nutr* 1994;60:437-47.
 54. Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, et al. Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects. *JAMA* 1997;277:1380-6.
 55. Herberman RB, Holdeii Hr. Natural cell-mediated immunity. *Adv Cancer Res* 1978;27:305-77.
 56. Hanna N. Role of natural killer cells in control of cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1982; 1:45-64.
 57. Santos MS, Meydani SN, Leka L, et al. Natural killer cell activity in elderly men is enhanced by β -carotene supplementation. *Am J Clin Nutr* 1996;64:772-7.
 58. Murata T, Taniá 11, Morilobu T, et al. Effect of long-term administration of β -carotene on lymphocyte subsets in humans. *Am J Clin Nutr* 1994;60:597-602.
 59. Abdullah TH, Kirkpatrick DV, Carter J. Enhancement of natural killer cell activity in AIDS with garlic. *Deutsche Zeitschrift Onkologie* 1989;21:52-3.
 60. Kandil O, Abdullab 'r, Tabuni A-M, Elkadi A. Potential role of *Allium sativum* in natural cytotoxicity. *Arch AIDS Res* 1988;1:230-1.
 61. Jeng KC, Yang CS, Sin WY, Tsai YS, Liao WJ, Kuo JS. Supplementation with vitamins C and E enhances cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 1996;64:960-5.
 62. Ross R. Platelets: cell proliferation and atherosclerosis. *Metabolism* 1979;28:410-4.
 63. Karpatkin S, Pearlsteine E. Role of platelets in tumor cell metastasis. *Ann Intern Med* 1981;95:636-41.
 64. Honn KV, Chen YQ, Tang DG. Platelets and cancer metastasis: more than an epiphenomenon. *Semin Thromb Hemost* 1992;18:392-415.
 65. Reuter HD, Koch HP, Lawson LD. Therapeutic effects and applications of garlic and its preparations. In: Koch HP, Lawson LD, eds. *Garlic: the science and therapeutic application of Allium sativum L. and related species*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996:135-212.
 66. Barrie SA, Wright JV, Pizzorno JE. Effects of garlic oil on platelet aggregation, serum lipids and blood pressure in humans. *J Orthomolecular Med* 1987;2:15-21.
 67. Boullin DJ. Garlic as platelet inhibitor. *Lancet* 1981;1:776-7.
 68. Makbeja AN, Vanderbock JY, Bailey JM. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis by onion and garlic. *Lancet* 1979;1:781.
 69. Laughton MJ, Evans PJ, Moroney MA, Hoult JRS, Halliwell B. Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary derivatives. Relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability. *Biochem Pharmacol* 1991;42:1673-81.
 70. Kimura Y, Okuda H, Arichi S. Effects of stilbenes on arachidonate metabolism in leukocytes. *Biochini Biophys Acta* 1985;834:275-8.
 71. Chung MI, Teng CM, Cheng KL, Ko FN, Lin CN. An antiplatelet principle of *Veratrumformosanum*. *Planta Med* 1992;58:274-6.
 72. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 1995;236:207-19.
 73. Seigneur M, Bonnet J, Dorian B, et al. Effect of the consumption of alcohol, white wine, and red wine on platelet function and serum lipids. *J Appl Cardiol* 1990;5:215-22.
 74. Pace-Asciak CR, Rounova O, Hahn SE, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human subjects. *Clin Chim Acta* 1996;246:163-82.
 75. Ross JA, Davies SM, Wentzlaff KA, et al. Dietary modulation of serum platelet-derived growth factor-AB levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:485-9.
 76. The Expert Panel. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269:3015-23.
 77. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:2-14.
 78. Jenkins DJA, Reynolds D, Leeds AR, Waller AL, Cummings JI. Hypocholesterolemic action of dietary fiber unrelated to fecal bulking effect. *Am J Clin Nutr* 1979;32:2430-5.
 79. Cerda JJ, Robbins FL, Burgin CW, Baumgartner TG, Rice RW. The effects of grapefruit pectin on patients at risk for coronary heart disease without altering diet or lifestyle. *Clin Cardiol* 1988; 11:589-94.
 80. Stasse-Wolthuis M, Albers HFF, van Jeveren JGC, et al. Influence of dietary fiber from vegetables and fruits, bran or citrus pectin on serum lipids, fecal lipids, and colon function. *Am J Clin Nutr* 1980;33:1745-56.
 81. Robertson J, Brydon WG, Tadesse K, Wenhani P, Wall A, Eastwood MA. The effect of raw carrot on serum lipids and colon function. *Am J Clin Nutr* 1979;32:1889-92.
 82. Sablé-Amplis R, Sicart R, Agid R. Further studies on the cholesterol-lowering effect of apple in humans. Biochemical mechanisms involved. *Nutr Res* 1983;3:325-8.
 83. Singh RB, Rastogi SS, Singh R, Ghosh S, Gupta S, Niaz MA. Can guava fruit decrease blood pressure and blood lipids? *J Hum Hypertens* 7:33-8.
 84. Tinker LF, Schneeman BO, Davis PA, Gallalier DD, Waggoner CR. Consumption of prunes as a source of dietary fiber in men with mild hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1259-65.
 85. Wisker E, Schweizer TF, Daniel M, Feldheim W. Fibre-mediated physiological effects of raw and processed carrots in humans. *Br J Nutr* 1994;72:579-99.
 86. Fernandez ML. Distinct mechanisms of plasma LDL lowering by dietary fiber in the guinea pig: specific effects of pectin, guar gum, and psyllium. *J Lipid Res* 1995;36:2394@.
 87. Glone SR, Van Treck D, Knehans AW, Guild M. Soluble fiber and serum lipids: a literature review. *J Am Diet Assoc* 1994;94:425-36.
 88. Silagy C, Neil A. Garlic as a lipid lowering agent-a meta-analysis. *J R Coll Physicians Lond* 1994;28:39-45.
 89. Adler AJ, Ilobu BJ. Effect of garlic and fish-oil supplementation on serum lipid and lipoprotein

- concentrations in hypercholesterolemia men. *Am J Clin Nutr* 1997;65:445-50.
90. Gebhardt R. Multiple inhibitory effects of garlic extracts on cholesterol biosynthesis in hepatocytes. *Lipids* 1993;28:613-9.
 91. Rose DP. Dietary fiber and breast cancer. *Nutr Cancer* 1990; 13:1-8.
 92. Rose DP, Goldrnan M, Connolly JM, Strong LE. High-fiber diet reduces serum estrogen concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1991;54:520-5.
 93. Bragga D, Ashley JM, Geffrey SP, et al. Effects of a very low fat, high fiber diet on serum hormones and menstrual function. *Cancer* 1995;76:491-6.
 94. Deorgan JF, Judd JT, Longcope C, et al. Effects of dietary fat and fiber on plasma and urine androgens and estrogens in men: a controlled feeding study. *Am J Clin Nutr* 1996;64:8@5.
 95. Aoyama T, Korzekwa K, Nagata K, Gillette J, Gelboin HV, Gonzalez FJ. Estradiol metabolism by complementary deoxyribonucleic acid-expressed human cytochrome P450s. *Endocrinology* 1990; 126:3101-6.
 96. Schneider J, Kinne D, Fracchia A, et al. Abnormal oxidative metabolism of estradiol in women with breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79:3047-51.
 97. Bradlow HL, Michnovicz JJ, Halper M, Miller DG, Wong GYC, Osborne MP. Long-term responses of women to indole-3-carbinol or a high fiber diet. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:591-5.
 98. Michnovicz JJ, Bradlow HL. Induction of estradiol metabolism by dietary indole-3-carbinol in humans. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:947-9.
 99. Michnovicz JJ, Adlercreutz H, Bradlow UL. Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:718-23.
 100. Dwyer J. Overview: dietary approaches for reducing cardiovascular disease risks. *J Nutr* 1995 il25 (suppl): 656S-65S.
 101. Rouse IL, Beilin LJ, Armstrong BK, Vandongen R. Blood-pressure-lowering effect of a vegetarian diet: controlled trial in normotensive subjects. *Lancet* 1983;1:5-10.
 102. Margetts BM, Beilin U, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1468-71.
 103. Appel U, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24.
 104. Kelsay JL, Beharfl KM, Prather ES. Effect of fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects 1, Bowel transit time, number of defecations, fecal weight, urinary excretions of energy and nitrogen and apparent digestibilities of energy, nitrogen, and fat. *Am J Clin Nutr* 1978;31:1149-53.
 105. Mayer V, Ebbesen P. Persistent viral infections in human carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev* 1994;3:5-14.
 106. Hill MJ. Chronic bacterial infection and subsequent human carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev* 1995;4-127-8@.
 107. Gould IM. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:S30-8.
 108. Fenwick GR, Hanley AB. The genus *Allium*. Part 111. *CRC Crit Rev Food Sci Nutr* 1985;23:1-73.
 109. Sivam GP, Lampe JW, Ulness B, Swanzy SR, Potter JD. *Helicobacter pylori*-in vitro susceptibility to garlic (*Allium sativum*) extract. *Nutr Cancer* 1996;27:118-21.
 110. Avorn J, Monane M, Gurwitz GR, Chodnovsky I, Lipsitz L. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994;271:751-4.