



Alimentos funcionales y salud

— Dr. Emilio Ros —



ALIMENTOS FUNCIONALES Y SALUD

Dr. Emilio Ros

Sección de Lípidos. Servicio de Nutrición y Dietética.
Hospital Clínic. Barcelona

Introducción

El concepto de los alimentos ha cambiado considerablemente en el mundo occidental, desde su importancia crítica para la supervivencia o la mera satisfacción del hambre en un pasado no muy remoto y, por desgracia, todavía vigente en amplias zonas del planeta, hasta la ausencia de efectos adversos sobre la salud, especialmente en relación con su seguridad y potencial nutritivo, en la segunda mitad del siglo XX. En la última década, la promesa de alimentos que promocionarían una mejor salud y bienestar, contribuyendo a evitar el riesgo de patologías crónicas prevalentes, como las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, el cáncer, la obesidad, la diabetes, la osteoporosis y otras, representa una nueva vuelta de tuerca en la búsqueda de la trascendencia a través de la comida.

Este concepto de los alimentos como elixires mágicos de salud no es nuevo, pues la creencia en el poder medicinal de los alimentos es tan antigua como la historia escrita de la humanidad. Lo que sí es nuevo es la explosión del interés por los alimentos presuntamente saludables o curativos, que tiene mucho que ver con la demanda creciente de los consumidores del primer mundo, donde una población con una notable esperanza de vida y una edad media y poder adquisitivo cada vez mayores, aspira a un perenne bienestar físico y mental.

Por otra parte, el costo creciente de los servicios sanitarios y los avances técnicos en la agricultura y la industria alimentaria son motores importantes para la búsqueda de alimentos de diseño con los que satisfacer a los ciudadanos que quieren vivir más años sin enfermar.

Finalmente, aunque se trata de una ciencia que se está haciendo y que está en proceso de regulación, la legislación (o ausencia de ella) que permite la reivindicación de beneficios para la salud de los alimentos o de sus ingredientes asociados (recordemos la eti-



queta «Bio» en España) y la atención preferente de los medios de comunicación por cualquier tema de alimentación (recordemos, de nuevo, el tratamiento mediático desmesurado de la

La explosión del interés por alimentos presuntamente saludables o curativos tiene mucho que ver con la demanda creciente de los consumidores del primer mundo, donde se aspira a un perenne bienestar físico y mental

presunta, pero no probada y en todo caso excepcional, transmisión a humanos de la encefalopatía espongiiforme bovina a través de la carne de vaca), contribuyen en gran manera a engrasar la rueda de la oferta-demanda de estos productos.

Sin embargo, como se ha observado de manera consistente en múltiples estudios epidemiológicos efectuados en la segunda mitad del siglo pasado, la naturaleza ya ha diseñado muchos alimentos que, sin necesidad de modificación alguna, parecen tener un notable efecto beneficioso sobre la incidencia de diversas patologías. Un buen ejemplo son los componentes básicos de la denominada dieta mediterránea: cereales, verduras, legumbres, frutas, aceite de oliva y pescado, cuyo consumo habitual se asocia a longevidad y baja frecuencia de enfermedades crónicas¹.

Recientemente, tres grandes estudios clínicos de intervención dietética (con o sin pérdida de peso y ejercicio físico) en individuos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular han demostrado que los «patrones alimentarios» basados en abundantes productos vegetales ricos en fibra, en sustitución de alimentos ricos en grasa animal o azúcar refinado, pueden prolongar la supervivencia de pacientes con infarto de miocardio², mejorar el control de la hipertensión arterial³ o evi-

tar la aparición de diabetes⁴. Se trataría, por tanto, de patrones alimentarios «funcionales» para las frecuentes enfermedades cardiovasculares.



Definición y requisitos

La ciencia contemporánea de la nutrición ha acuñado el término «alimentos funcionales» para los productos alimentarios, naturales o elaborados, que proporcionan un beneficio más allá del olor, sabor, textura o valor nutricional, y que afectan funciones fisiológicas de un modo mensurable en términos de prevención de enfermedad o promoción de la salud⁵⁻⁸. En los países anglosajones también se denominan *nutraceuticals*, denotando a la vez su origen alimentario y su similitud de función con los productos farmacéuticos.

Los alimentos funcionales contienen uno o más ingredientes que afectan positivamente determinadas funciones del organismo. Dichos alimentos pueden ser macronutrientes (como los ácidos grasos insaturados de los aceites de oliva y semillas), micronutrientes (como las vitaminas o compuestos sin valor nutritivo (como los flavonoides), pero siempre son componentes naturales de los alimentos, presentes en el propio alimento no elaborado (por ejemplo, ácidos grasos n-3 en el pescado azul, vitamina C en los cítricos) o añadidos por fortificación (por ejemplo, calcio

y vitamina D en la leche, ácido fólico en los cereales). Esa definición incluye alimentos de los cuales se han eliminado, en el proceso de elaboración, uno o más componentes potencialmente nocivos para la población en general o para ciertos grupos (por ejemplo, leche descremada, cereales sin gluten). Actualmente, los alimentos funcionales, sean naturales o elaborados, son las dianas principales de la investigación de la industria alimentaria, que lenta pero inexorablemente hacen acto de presencia en los estantes de los supermercados de los países desarrollados.

La demostración de los efectos beneficiosos para la salud de los alimentos funcionales debe basarse en evidencias científicas. La naciente ciencia de los alimentos funcionales⁶⁻⁸ propone varias etapas en la investigación (y desarrollo, en el caso de los alimentos elaborados) de los mismos (tabla 1). El paso inicial debe ser la identificación y análisis de la interacción entre compo-

Es evidente que la demostración de la funcionalidad de un alimento debe asociarse a un estudio detallado de la seguridad de las dosis necesarias para que ésta se manifieste, lo cual es un prerrequisito indispensable en los alimentos fortificados¹⁴. Para establecer el límite superior del consumo permitido de alimentos funcionales y sus componentes bioactivos es particularmente importante tener en cuenta grupos vulnerables de la población. Por ejemplo, hay numerosas evidencias de que el aumento de la ingesta de productos de la soja, que contiene isoflavonas con propiedades moduladoras de los receptores estrogénicos selectivos, puede tener efectos anticancerosos y antiaterogénicos¹⁵. Sin embargo, también hay datos según los cuales el consumo excesivo de soja puede aumentar el riesgo de proliferación tumoral en mujeres con cáncer de mama, cuyas células poseen receptores estrogénicos¹⁶.

Tabla 1. Objetivos de la ciencia de los alimentos funcionales

- Identificación y análisis de la interacción entre componentes alimentarios y funciones biológicas
- Búsqueda de marcadores válidos de la funcionalidad
- Seguridad de las dosis necesarias para la funcionalidad
- Desarrollo de hipótesis verificables en estudios de intervención en humanos

ponentes alimentarios y funciones biológicas, sean genómicas, celulares, bioquímicas o fisiológicas. Un buen ejemplo es la inhibición de la absorción intestinal del colesterol por los esteroides vegetales⁹. El paso siguiente es la verificación de las hipótesis generadas a partir de los estudios básicos en un modelo apropiado y con marcadores biológicos válidos; éstos pueden serlo del consumo (por ejemplo, cambios en la composición de ácidos grasos de las lipoproteínas o el tejido adiposo tras la ingesta de distintos aceites), del efecto biológico (funcionalidad) y de la susceptibilidad a este efecto. Siguiendo con el ejemplo de los esteroides vegetales, los estudios de intervención dietética en humanos con alimentos naturales o elaborados ricos en estos compuestos demuestran el efecto biológico: reducción de la colesterolemia¹⁰. Los marcadores de susceptibilidad permiten evaluar las diferencias individuales en la respuesta al alimento en cuestión o al cambio de hábitos dietéticos, asociadas a la dotación genética y a su interacción con otros componentes dietéticos o ambientales. Éste es un tema de una extrema complejidad, pero de gran actualidad¹¹⁻¹³.

La confirmación definitiva de la funcionalidad de los alimentos o «nutrición basada en la evidencia» exigiría la demostración, en estudios clínicos controlados a largo plazo, de que el consumo habitual de un determinado alimento, nutriente o dieta tiene un claro efecto preventivo del desarrollo de enfermedad; pero este tipo de estudios, largos y costosos, es difícil de realizar sólo con alimentos. Son excepciones los tres estudios citados³⁻⁵. Sin embargo, en el estudio de Lyon³ se administró una margarina enriquecida con ácido alfa-linolénico junto con múltiples cambios dietéticos que dificultan el esclarecimiento de las causas del efecto protector, mientras que en el estudio finlandés de prevención de la diabetes⁵ se añadió ejercicio físico a la intervención dietética, lo cual no permite desglosar los efectos individuales de los dos cambios de estilo de vida. Únicamente en el estudio DASH de tratamiento dietético de la hipertensión⁴ se demostró fehacientemente el efecto beneficioso del patrón dietético por sí solo, aislado de otras intervenciones. También se han efectuado estudios a largo plazo con suplementos dietéticos, como vitaminas y ácidos grasos n-3.

Existen pocos ejemplos en la literatura médica de estudios controlados que demuestren el efecto beneficioso del consumo frecuente de un solo alimento completo. Tal vez el más llamativo es el estudio DART en pacientes con infarto de miocardio, en quienes la ingesta de pescado azul 2 o 3 días por semana durante 2 años consiguió una reducción del 29% en la mortalidad global, incluida la mortalidad por enfermedad coronaria, en comparación con un grupo al que no se dio este consejo dietético¹⁷.

Dianas terapéuticas

Según los criterios de expertos europeos en alimentos funcionales⁶, los campos de mayor interés para su desarrollo son los seis siguientes (tabla 2):

Tabla 2. Dianas de los alimentos funcionales

- Fisiología digestiva
- Defensa contra el estrés oxidativo
- Metabolismo intermediario
- Sistema cardiovascular
- Crecimiento, desarrollo y diferenciación
- Función cognitiva

1. Fisiología digestiva

Se trata de funciones asociadas a cambios en la flora bacteriana, la inmunidad, el tránsito intestinal, la biodisponibilidad de micronutrientes y la modulación de la proliferación epitelial. Aquí pueden citarse los nutrientes llamados «prebióticos», como los fructooligosacáridos y la inulina, carbohidratos no digeribles que estimulan el crecimiento en el colon de una flora beneficiosa de bifidobacterias; o los «probióticos», que son los propios bacilos administrados en productos lácteos fermentados^{18,19}. Hay que destacar que, como en el caso de otros alimentos funcionales dirigidos a una diana determinada, los efectos biológicos pueden trasladarse a otros aparatos o sistemas. Así, los probióticos pueden afectar de modo favorable los síntomas de intestino irritable (efecto sobre el tránsito intestinal) y reducir las tasas de infección por *Helicobacter pylori* (estímulo de la inmunidad de la mucosa gástrica), pero también pueden aumentar la densidad mineral del hueso en la osteoporosis (facilitación de la absorción intestinal de calcio)^{18,19}. Otro efecto sistémico aún poco estudiado de los probióticos es la reducción de colesterol y triglicéridos²⁰.

2. Defensa contra el estrés oxidativo

Aparte de las clásicas vitaminas E y C, numerosos compuestos fitoquímicos muy abundantes en el reino vegetal representan un papel principal en la defensa contra la oxidación como protectores del desarrollo de aterosclerosis, cáncer, deterioro cognitivo y envejecimiento en general; efectos que son atribuibles a su capacidad antioxidante²¹. La investigación de los fitoquímicos es un campo en enorme expansión y con un potencial en salud pública difícilmente imaginable. Cada producto vegetal puede contener cientos de ellos, y los pocos identificados y estudiados son potentes moléculas con múltiples acciones biológicas que incluyen compuestos organosulfurados en el ajo y la cebolla, fitatos en cereales y legumbres, glucaratos en cítricos y solanáceas, lignanos en el lino y la soja, isoflavonas en la soja, saponinas en las legumbres y el ajo, indoles en las crucíferas, y una amplia gama de flavonoides, carotenoides y terpenoides en diversos vegetales comestibles y productos derivados de ellos, como los zumos, el chocolate y el vino, además de especias y hierbas aromáticas como el pimentón, jengibre, romero, tomillo y laurel, o para infusión, como el té^{6,7,14,21-25}. Un reciente estudio sistemático de la capacidad antioxidante de los vegetales sitúa a las bayas salvajes (arándanos, fresas, moras, etc.) en un aventajado primer lugar, seguidas por ciertos frutos secos (nueces) y semillas completas de cereales²⁶.

La naturaleza ha diseñado muchos alimentos que, sin necesidad de modificación alguna, parecen tener un efecto beneficioso sobre la incidencia de diversas patologías

3. Metabolismo intermediario

En este campo se están investigando sorprendentes acciones de transcripción génica que determinan, entre otros efectos, una mejor eficacia de la termogénesis de los ácidos grasos polinsaturados tipo n-3, para los que se augura un papel importante en la prevención de la obesidad, diabetes y síndrome X²⁷. Otro grupo de compuestos con la funcionalidad de reducir la ingesta de energía son los sustitutos de las

grasas. Se trata de ingredientes de alimentos procesados, considerados técnicamente como aditivos intencionales, que imitan las funciones de las grasas en la elaboración, degustación o cocinado pero con un valor calórico reducido o incluso carente, que permiten al consumidor utilizarlos en sustitución de alimentos similares con superior valor calórico y reducir así la ingestión de energía, base del tratamiento de la obesidad. La mayoría de sustitutos de las grasas se basan en carbohidratos modificados y forman parte desde hace tiempo de una gran variedad de pro-



ductos elaborados de panadería y bollería, pasteles, helados, lácteos, salsas y gomas de mascar, e incluyen polímeros, hidrocoloides, fibras gelatinosas y polioles con nombres familiares en las etiquetas de composición, como maltodextrina, harina de maíz modificada, goma de guar, gel de celulosa, sorbitol o polidextrosas^{28,29}.

4. Crecimiento, desarrollo y diferenciación fetal

Todos los aspectos del producto de la gestación están muy influenciados por la dieta de la madre y del lactante. Un buen ejemplo es la importancia de una ingesta adecuada de ácido fólico por la mujer gestante con el fin de evitar defectos neurológicos del feto, que ha conducido a la fortificación de cereales con esta vitamina, con el beneficio añadido para otras poblaciones de reducir la homocisteinemia, un factor de riesgo cardiovascular emergente³⁰.

5. Sistema cardiovascular

Inevitablemente comprende aspectos de los alimentos funcionales relacionados con todas las dianas anteriores. La lista de alimentos naturales o modificados que influyen favorablemente el

perfil lipídico, la oxidación lipoproteica, la función endotelial, la trombosis o la aterosclerosis en general es amplia y crece continuamente³¹. Basta recordar los efectos hipocolesteromiantes de la fibra soluble de los cereales, legumbres y frutas^{1, 7, 32} y de los fitoesteroles presentes en las legumbres^{1, 10, 15}. De estos últimos se han derivado esteroles (mantienen el doble enlace del anillo esteroide) y estanoles (con saturación del doble enlace), con los que se enriquecen productos elaborados, básicamente margarinas, y algún autor ya ha propugnado su introducción en masa en la cadena alimentaria para reducir el riesgo cardiovascular de toda la población³³. Los frutos secos son alimentos naturales que reducen el colesterol más allá de lo previsible por su composición grasa^{34, 35}, probablemente debido a su alto contenido en fitoesteroles. A pesar de que los suplementos de vitaminas antioxidantes no han demostrado ningún beneficio en la prevención del cáncer o de enfermedades cardiovasculares, numerosos antioxidantes presentes en las plantas se han relacionado con protección cardiovascular en personas que consumen habitualmente vegetales en abundancia^{1, 5-7, 31}. Ya se han mencionado los ácidos grasos n-3, agentes antiateroscleróticos por excelencia, tanto consumidos en forma de pescado como de suplementos^{17, 27, 36}. Ya que la arginina es el precursor del óxido nítrico, el vasodilatador endógeno, no ha sido una sorpresa la observación de que los suplementos de este aminoácido tienen un efecto beneficioso sobre la reactividad vascular³⁷. Aparte de las carnes rojas, las fuentes dietéticas de arginina incluyen los frutos secos, las legumbres y el pescado, y éste puede ser uno de los mecanismos para sus claros efectos cardioprotectores. En la tabla 3 se resumen los principales grupos de alimentos funcionales para el sistema cardiovascular, junto con sus efectos sobre dianas específicas.

6. Función cognitiva

El deterioro del funcionamiento cerebral ligado a la edad parece estar muy relacionado con un aumento de la susceptibilidad al estrés oxidativo y a lesiones inflamatorias asociadas. La primera consecuencia del déficit neuronal es el deterioro de la función cognitiva, cuyos máximos y más devastadores exponentes son las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson. Empieza a haber evidencias del efecto protector que sobre la función cognitiva tiene una nutrición adecuada, incluyendo ácidos grasos polinsaturados³⁸ y los antioxi-

dantes fitoquímicos presentes en los vegetales, incluyendo las vitaminas del grupo B, implicadas en el metabolismo de la homocisteína^{39, 40}.

Interacciones y efectos del cocinado

Otro tema de interés en la ciencia de los alimentos funcionales es el de la posible interacción entre distintos nutrientes, cuya actividad biológica no existe de forma aislada, sino en un contexto dinámico y cambiante. Además, el cocinado de los alimentos puede afectar de forma positiva o negativa su biodisponibilidad y, por tanto, su funcionalidad. Por ejemplo el

Conclusiones

Como se puede apreciar en esta breve y forzosamente incompleta reseña sobre los alimentos funcionales, su reconocimiento (alimentos naturales) y desarrollo (alimentos elaborados) proporcionan una oportunidad única para mejorar la calidad de la comida e influenciar favorablemente la salud de grandes segmentos de la población. Sin embargo, sólo un enfoque científico riguroso puede garantizar el éxito de esta nueva disciplina de la nutrición. Se trata de un gran reto para la industria alimentaria, científico antes que económico, pero también lo es para las autoridades sanitarias, que deben elaborar nuevas leyes y reglamentos

Tabla 3. Alimentos funcionales para el sistema cardiovascular

Alimentos	Mecanismo
Con alto contenido en	
• fibra, fitoesteroles	▼absorción colesterol → ▼cLDL
• antioxidantes	▼ox-LDL, ▲función endotelial
• arginina	▲función endotelial
• AGP n-3	▼TG, trombosis y aterosclerosis
• ácido fólico	▼homocisteinemia
Sustitutos de las grasas	▼ingestión de energía
Bebidas alcohólicas	▲cHDL (vino tinto ▼ox-LDL?)

licopeno, un importante carotenoide del tomate, se encuentra dentro de las células vegetales, por lo que su biodisponibilidad es escasa en el tomate crudo, mejora al romper las membranas celulares mediante trituración⁴¹ y es aún superior si, estando triturado, se frie en aceite, que actúa como solubilizante de esta molécula hidrofóbica (insoluble en agua)⁴². Por tanto el sofrito, característico de una manera de cocinar mediterránea, no sólo es sabroso sino muy «funcional». Por el contrario, las moléculas hidrofílicas (solubles en agua), como las vitaminas del grupo B, se disuelven en el agua de cocción al hervir los vegetales y se pierden si ésta no es aprovechada, lo cual es un argumento para cocinar al vapor. La fritura es un claro ejemplo de la profunda transformación que pueden sufrir los alimentos, para bien si se utilizan aceites en los que predominan los ácidos grasos monoinsaturados, como el aceite de oliva^{43, 44}, o para mal si se emplean aceites polinsaturados, como los de maíz y girasol, para freír carnes, pues promueven la genotoxicidad de los carcinógenos que contienen⁴⁵.

en un tema tan sensible tanto para la salud pública como para los consumidores, a la vez que tan proclive al bulo y la desmesura.

El controvertido tema de las semillas transgénicas también es pertinente en la ciencia de los alimentos funcionales. Si hasta ahora el mayor esfuerzo en plantas transgénicas ha sido reducir plagas y mejorar cosechas, es enorme el potencial para producir vegetales de diseño que sinteticen más fitoquímicos antioxidantes, por poner sólo un ejemplo.

Una consideración importante es que los beneficios esperados para la salud nunca se conseguirán de un solo alimento, por funcional que sea, sino de unos hábitos alimentarios o de una dieta óptima con una distribución juiciosa de alimentos saludables, cuyo paradigma aún es la dieta mediterránea. En todo caso, hasta ahora la nutrición moderna no ha hecho más que confirmar con métodos científicos la sabiduría ancestral de nuestras abuelas cuando nos decían «come más verdura» o «come más pescado». Actualmente, y no es poco, tenemos argumentos de sobras para estar de acuerdo. ■

Bibliografía

1. Ros E, Fisac C, Pérez-Heras A. ¿Por qué la dieta mediterránea? (I). Fundamentos científicos. *Clin Invest Arterioscler* 1998; 10: 258-270.
2. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 779-785.
3. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, y cols. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1.117-1.124.
4. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, y cols. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1.343-1.350.
5. Goldberg I, ed. *Functional foods*. Nueva York: Van Nostrand Reinhold, 1994.
6. Bellisle F, Diplock AT, Hornstra G, Koletzko B, Roberfroid M, Salminen S, Saris WHM, eds. *Functional food science in Europe*. *Br J Nutr* 1998; 80 (supl 1): S3-S193.
7. Milner JA, Craig L, eds. *Physiologically active food components: their role in optimizing health and aging*. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (supl): 1.653S-1.743S.
8. Clydesdale FM. A proposal for the establishment of scientific criteria for health claims for functional foods. *Nutr Rev* 1997; 55: 413-422.
9. Normen L, Dutta P, Lia A, Andersson H. Soy sterol esters and beta-sitosterol ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 908-913.
10. Lichtenstein AH, Deckelbaum RJ for the American Heart Association Nutrition Committee. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 2001; 103: 1.177-1.179.
11. Brandt-Rauf PW. Biomarkers of gene expression; growth factors and oncoproteins. *Environ Health Perspect* 1997; 4: 807-816.
12. Ye SQ, Kwiterovich PO. Influence of genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (supl): 1.275S-1.284S.
13. Ordovas JM. Gene-diet interactions and plasma lipid response to dietary intervention. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 200-208.
14. Hathcock JN. Applications of antioxidants in physiologically functional foods: safety aspects. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995; 35: 161-166.
15. Messina M, Erdman JW, eds. The role of soy in preventing and treating chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (supl): 1.329S-1.544S.
16. Hsieh CY, Santell RC, Haslam SZ, Helferich WG. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen-receptor positive human breast cancer (MCF-7) cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Res* 1998; 58: 3.833-3.838.
17. Burr M, Gilbert J, Holliday R, Elwood PC, Fehily AM, Rogers S, y cols. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction: Diet and Myocardial Infarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-761.
18. Milner JA, Roberfroid M, eds. Nutritional and health benefits of inulin and oligofructose. *J Nutr* 1999; 129 (supl): 1.395S-1.495S.
19. Schrezenmeir J, de Vrese M, Heller K, eds. Probiotics and prebiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (supl): 361S-487S.
20. Delzenne NM, Williams CM. Prebiotics and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 61-67.
21. Craig WJ. Phytochemicals: guardians of our health. *J Am Diet Assoc* 1997; 97 (supl 2): S199-S204.
22. Singletary K, ed. *Diet, natural products and cancer chemoprevention*. *J Nutr* 2000; 130 (supl): 465S-479S.
23. Erdman JW, Will J, Finley DA, eds. *Chocolate: modern science investigates an ancient medicine*. *J Nutr* 2000; 130 (supl): 2.057S-2.126S.
24. Milner J, Rivlin R, eds. Recent advances on the nutritional effects associated with the use of garlic as a supplement. *J Nutr* 2001; 131 (supl): 950S-1.123S.
25. Kris-Etherton P, M, Keen CL. Evidence that the antioxidant flavonoids in tea and cocoa are beneficial for cardiovascular health. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 41-49.
26. Halvorsen BL, Holte K, Myhrstad MCW, y cols. A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *J Nutr* 2002; 132: 461-471.
27. Clarke SD. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a mechanism to improve energy balance and insulin resistance. *Br J Nutr* 2000; 83 (supl 1): S59-S66.
28. Warshaw H, Franz M, Powers MA, Wheeler M. Fat replacers: their use in foods and role in diabetes medical nutrition therapy. *Diabetes Care* 1996; 19: 1.294-1.301.
29. Position of the American Dietetic Association. Fat replacers. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 463-468.
30. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases. A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 178-182.
31. Hasler CM, Kundrat S, Wool D. Functional foods and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 6: 467-475.
32. Van Horn L. Fiber, lipids, and coronary heart disease. A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1997; 95: 2.701-2.704.
33. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *Br Med J* 2000; 320: 861-864.
34. Kris-Etherton PM, Yu-Poth S, Sabaté J, Ratcliffe, Zhao G, Etherton TD. Nuts and their bioactive constituents: effects on serum lipids and other factors that affect disease risk. *Am J Clin Nutr* 1999; 70 (supl): 504S-511S.
35. Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M, y cols. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 538-546.
36. Connor WE, Bendich A, eds. Highly unsaturated fatty acids in nutrition and disease prevention. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (supl): 169S-398S.
37. Cooke JP, Oka RK. Atherogenesis and the arginine hypothesis. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 252-259.
38. Wainwright P. Nutrition and behaviour: the role of n-3 fatty acids in cognitive function. *Br J Nutr* 2000; 83: 337-339.
39. González-Gross M, Marcos A, Pietrzik K. Nutrition and cognitive impairment in the elderly. *Br J Nutr* 2001; 86: 313-321.
40. Vellas B, Selhub J, eds. *Nutrition and brain aging: normal and pathologic*. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (supl): 613S-655S.
41. Gärtner C, Stahl W, Sies H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 116-122.
42. Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice. *J Nutr* 1992; 122: 2.161-2.166.
43. Small DM, Oliva C, Tercyack A. Chemistry in the kitchen. Making ground meat more healthful. *N Engl J Med* 1991; 324: 73-77.
44. Varela G. *Frying food in olive oil*. Madrid: Consejo Oleícola Internacional, 1994.
45. Weisburger JH. Approaches to chronic disease prevention based on current understanding of the underlying mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (supl): 1.710S-1.714S.