

AUTORES
AUTHORS

Valdemiro Carlos SGARBIERI

Pesquisador Científico do Centro de Química de Alimentos e Nutrição Aplicada, Instituto de Tecnologia de Alimentos (ITAL)
e-mail: sgarb@ital.org.br

Maria Teresa B. PACHECO

Pesquisadora convidada - Bolsa de Pós-doutorado, FAPESP

RESUMO

Alimentos funcionais fisiológicos podem ser definidos como aqueles que desempenham funções que vão além das funções nutricionais conhecidas, por conter substâncias que atuam no organismo modulando funções bioquímicas e/ou fisiológicas, que resultam em maior proteção à saúde, retardando, inclusive, processos patológicos que conduzem a doenças crônicas e degenerativas. Para que os efeitos funcionais fisiológicos sejam sentidos, as substâncias funcionais devem estar presentes nos alimentos em concentrações adequadas. Vários componentes dos alimentos, tradicionalmente conhecidos como nutrientes, podem atuar, em determinadas concentrações, como substâncias funcionais. Dentre estes componentes podem ser citados algumas vitaminas, minerais essenciais, proteínas e peptídios, ácidos graxos poliinsaturados da família ω -3 e componentes da fibra alimentar. Substâncias não-nutrientes, como alguns carotenóides, compostos organosulfurados, compostos fenólicos, limonóides e substâncias indólicas têm sido apontadas como substâncias funcionais fisiológicas pelas suas ações antioxidante, anti-radicais livres e anticarcinogênica. Alguns oligossacarídeos são funcionais no sentido de promoverem o desenvolvimento de bactérias lácticas e bifidobactérias, que são benéficas à saúde. Alimentos que contêm uma ou mais dessas substâncias, em concentrações adequadas, são considerados funcionais, no sentido de protegerem o organismo humano contra enfermidades e a degenerescência precoce. Alimentos ricos em fibra são indicados contra perturbações intestinais, diabetes, aterosclerose e câncer. Frutas e hortaliças são indicadas na prevenção de vários tipos de cânceres e de doenças cardiovasculares, por conterem carotenóides e substâncias fenólicas, organosulfuradas e indólicas, além de vitaminas e minerais com ação quelante e/ou redutora. Peixes e outros produtos do mar são particularmente ricos em ácidos graxos poliinsaturados (ω -3), que atuam na prevenção de doenças cardiovasculares e do câncer. Produtos lácteos, particularmente os fermentados, contêm proteínas, peptídios e ácidos graxos funcionais (butírico), além dos microrganismos probióticos, que atuam no sentido de prevenir doenças intestinais como o câncer, além de produzir substâncias que estimulam o sistema imunológico e inibem microrganismos prejudiciais à saúde.

SUMMARY

Physiologically functional foods can be defined as those with functions which go beyond the well established nutritional functions, because they contain substances which act in the organisms, modulating biochemical and/or physiological functions, promoting health protection and retardation of pathological processes which lead to chronic degenerative diseases. In order that these physiologically functional effects can be promoted, the functional substances should be present in the food in adequate concentrations. Various food components, traditionally known as nutrients, can act, at certain concentrations, as functional substances. Amongst these substances are some vitamins, essential minerals, proteins and peptides, polyunsaturated fatty acids of the ω -3 family and components of the dietary fiber. Non-nutrient substances such as some carotenoids, organosulfur and phenolic compounds, limonoids and indolic substances have been recognized as physiologically functional substances, because of their antioxidant, anti-free radical and anticarcinogenic actions. Some oligosaccharides are physiologically active in the sense that they promote the development of lactic and bifidum bacteria, which are beneficial to health, therefore they are being recognized as prebiotics. Foods containing one or more of these substances in adequate concentrations, are considered functional, in the sense that they protect the human organism against disease and degenerative processes. Foods rich in fiber are indicated to prevent intestinal disturbances, diabetes, arteriosclerosis and cancer. Fruits and vegetables are indicated for the prevention of various types of cancer and coronary heart diseases, because they contain carotenoids, phenolic, organosulfur and indolic substances, besides vitamins and minerals with chelating and/or reducing action. Fishes and other marine products are particularly rich in polyunsaturated ω -3 fatty acids, which act in the prevention of coronary heart diseases and cancer. Dairy products, particularly the fermented ones, contain physiologically functional proteins, peptides and short chain fatty acids (butyric), in addition to probiotic microorganisms, which seem to prevent intestinal diseases such as cancer, besides producing substances which stimulate the immunological system and inhibit microorganisms with deleterious effects to the health.

PALAVRAS-CHAVE
KEY WORDS

Alimentos funcionais fisiológicos; Vitaminas; Minerais essenciais; Proteínas; Peptídios / Physiologically functional foods; Vitamins; Essential minerals; Proteins; Peptides.

1. INTRODUÇÃO

Alimento funcional é a denominação atribuída ao alimento que, além de suas funções nutricionais como fonte de energia e de substrato para a formação de células e tecidos, possui, em sua composição, uma ou mais substâncias capazes de agir no sentido de modular os processos metabólicos, melhorando as condições de saúde, promovendo o bem-estar das pessoas e prevenindo o aparecimento precoce de doenças degenerativas, que levam a uma diminuição da longevidade (GOLDBERG, 1994, MAZZA, 1998).

Embora seja inegável a forte ligação entre dieta e saúde, apreço há milênios, particularmente por populações orientais, esse conceito tem sido fortalecido e rapidamente propagado nos últimos anos, sob a égide dos chamados alimentos funcionais ou nutracêuticos. Essa nova Área das Ciências dos Alimentos e da Nutrição constitui, atualmente, uma tendência marcante na pesquisa e na indústria de alimentos.

Além dos termos, alimentos funcionais e nutracêuticos, várias outras denominações têm sido usadas para designar alimentos que oferecem proteção especial à saúde, tais como alimentos planejados, alimentos saudáveis, alimentos protetores, alimentos farmacêuticos, entre outros (ARAI, 1993, ANONIMOUS, 1993, WRICK, 1993, HUNT, 1994, BYRNE, 1994, REILLY, 1994, DE FELICE, 1995, ARAI, 1996, IFT NEWS, 1998, HASLER, 1998).

O termo Alimentos Funcionais foi inicialmente proposto no Japão, em meados de 1980, principalmente em função de uma população sempre crescente de idosos e da preocupação, tanto da população em geral como do governo, na prevenção das doenças crônicas e degenerativas (ARAI, 1993). O termo nutracêutico foi introduzido pela Fundação para Inovação em Medicina, uma organização não-governamental sem fins lucrativos e dedicada em promover o avanço das terapias naturais (DE FELICE, 1996, DE FELICE, 1997).

Uma definição abrangente de alimento funcional seria qualquer alimento, natural ou preparado pelo homem, que contenha uma ou mais substâncias, classificadas como nutrientes ou não-nutrientes, capazes de atuar no metabolismo e na fisiologia humana, promovendo efeitos benéficos à saúde, podendo retardar o estabelecimento de doenças crônicas e/ou degenerativas e melhorar a qualidade e a expectativa de vida das pessoas. São efeitos que vão além da função meramente nutricional há muito conhecida, qual seja, a de fornecer energia e nutrientes essenciais em quantidades equilibradas, para a promoção do crescimento normal e evitar desequilíbrios nutricionais.

Os principais macro e micronutrientes, para os quais propriedades fisiológico-funcionais têm sido demonstradas, aparecem na Tabela 1.

TABELA 1. Nutrientes com funções fisiológico-funcionais específicas.

Substância	Ação Protetora
Macronutrientes	
- Ácidos graxos ω -3	Reduz risco de doenças cardiovasculares, reduz colesterol sanguíneo, reduz risco de câncer.
- Proteínas, peptídios, aminoácidos, colina	Ativação do sistema imunológico, ativação e regulação do sistema gastrointestinal, regulação da pressão sanguínea, funcionamento do sistema nervoso.
- Fibra alimentar	Aumenta velocidade de trânsito intestinal, seqüestra e aumenta excreção de substâncias tóxicas, aumenta excreção de ácidos biliares e estrógenos, alivia a constipação, melhora qualidade da microflora intestinal, diminui incidência do câncer de cólon.
Micronutrientes	
- Cálcio	Contra câncer de cólon
- Selênio	Câncer de próstata
- Zinco	Sistema imunológico
- β -caroteno	Câncer de pulmão, úlcera de estômago
- Piridoxina (Vitamina B ₆)	Sistema imunológico
- Vitamina B ₁₂	Sistema imunológico
- Ácido ascórbico (Vitamina C)	Doenças cardiovasculares, câncer
- α -tocoferol (Vitamina E)	Doenças cardiovasculares, câncer, artrite, doenças da pele.
- Colecalciferol (Vitamina D)	Câncer, sistema imunológico, sistema ósseo.

Fontes: GOLDBERG (1994), MAZZA (1998).

Da mesma forma, as principais classes de substâncias não-nutrientes presentes nos alimentos, com propriedades fisiológico-funcionais, são apresentadas na Tabela 2.

TABELA 2. Principais classes de substâncias não-nutrientes com funções fisiológico-funcionais.

Compostos	Ação Protetora
Organossulfurados	Combate o câncer Combate doença cardiovascular Elevação do nível de glutathione e de glutathione-S-transferase
Fenólicos	Ação redutora Reagem com radicais livres e substâncias carcinogênicas Quelação de metais Protege contra vários tipos de câncer Reduz glicose sanguínea Protege contra doenças cardiovasculares
Terpenos (Limonóides)	Indução de glutathione-S-transferase Inibe o desenvolvimento de tumores
Indólicos	Prevenção do câncer Induz síntese de enzimas de desintoxicação Antimutagênico
Oligossacarídeos	Proliferação de bactérias bifidas Redução dos níveis de metabólitos tóxicos e de enzimas indesejáveis no cólon Prevenção de diarreias patogênicas Redução dos níveis de colesterol sérico Redução da pressão sanguínea Efeito anticâncer Proteção contra infecções

Fonte: GOLDBERG (1994), MAZZA (1998).

É importante atinar para o fato de que tais substâncias, fisiologicamente ativas, devem estar presentes nos alimentos funcionais, em quantidades suficientes e adequadas, para produzir o efeito fisiológico desejado. Em outras palavras, não é suficiente que um determinado alimento contenha determinadas substâncias com propriedades funcionais fisiológicas, para que ele seja imediatamente classificado como funcional.

A estimativa de mercado para essa classe de alimentos é bastante variável, dependendo das definições utilizadas. Nos Estados Unidos da América, as estimativas variam entre 8 e 80 bilhões de dólares (HASLER, 1998), com um valor potencial para a venda total de alimentos no varejo de 250 bilhões de dólares. No Japão, atividades sobre pesquisa e desenvolvimento de alimentos funcionais estão em andamento em mais de 300 companhias, com um valor estimado de mercado de 3,5 bilhões de dólares, enquanto na Europa, o atual mercado foi estimado em 1,7 bilhão de dólares americanos.

Neste artigo pretende-se enfatizar o desafio que essa “nova” ciência dos alimentos e da nutrição representa para os cientistas de alimentos, nutricionistas e médicos nutrólogos, para o setor empresarial de alimentos e para as Agências reguladoras de registros e comercialização de novos alimentos.

2. ALIMENTOS E/OU DIETAS FUNCIONAIS

Com base no conceito de que a substância ou substâncias fisiológico-funcionais devem estar presentes nos alimentos e serem ingeridas em quantidades suficientes para promoverem seus efeitos, algumas classes de alimentos já gozam do prestígio de alimentos funcionais, do ponto de vista fisiológico, por terem sido reconhecidas como promotoras de benefícios à saúde.

Dentre os alimentos naturais destacam-se: grãos de cereais e leguminosas; frutas e hortaliças; peixes e outros alimentos de origem aquática; leite e produtos derivados do leite; bebidas como chá (verde e preto) e os vinhos (MAZZA, 1998).

2.1 Grãos de cereais e de leguminosas

Alimentos como grãos de cereais e de leguminosas, particularmente a aveia, os feijões (*Phaseolus*) e a soja, além das farinhas integrais ou farelos de trigo e de arroz, constituem excelentes fontes de fibra alimentar (MAZZA, 1998), tanto em sua forma natural como em alimentos processados. Além da fibra, os grãos de cereais e leguminosas fornecem quantidades significativas de proteína de ácidos graxos insaturados e de vitaminas, alguns desses nutrientes apresentam propriedades funcionais fisiológicas.

Os grãos e seus derivados, como farinhas e farelos integrais, juntamente com as frutas e hortaliças são as principais fontes de fibra alimentar.

Do ponto de vista químico, os constituintes da fibra alimentar podem ser divididos em componentes não-glicídeos, polissacarídeos não-amido e amido resistente. Os componentes não-glicídeos somados à celulose, hemiceluloses e substâncias pécticas representam os componentes da parede celular vegetal. Gomas, mucilagens, polissacarídeos não-amido de origem vegetal e bacteriana, juntamente com o amido resistente representam os demais componentes da fibra (THEBAUDIN *et al.*, 1997).

Os principais componentes da fibra alimentar aparecem na Tabela 3.

TABELA 3. Principais componentes da fibra dietética.

Classificação Química	Componente
Substâncias não-glicídicas	Proteínas
	Cutina
	Cera
	Silício
	Suberina
	Lignina
Polissacarídeos não-amido	Quitina
	Celulose
	Hemiceluloses
	Substâncias pécticas
	Gomas
	Mucilagens
	Polissacarídeos de origem vegetal
Polissacarídeos de origem bacteriana	
Amido	Amido-resistente

Quanto às propriedades físico-químicas, a fibra alimentar está composta de uma fração insolúvel e outra solúvel em água (SCHWEIZER, EDWARDS, 1992).

A fração insolúvel é formada principalmente de celulose, lignina e hemiceluloses insolúveis. Essa fração exerce um efeito físico-mecânico, aumentando o volume do bolo alimentar e das fezes e diminuindo o tempo de trânsito intestinal. Esses componentes, ao se hidratarem, ligam não somente água, mas também elementos minerais, vitaminas, sais biliares, hormônios e lipídios, dificultando a absorção e aumentando a excreção dessas substâncias (SCHWEIZER, EDWARDS, 1992).

Por outro lado, os componentes solúveis da fibra alimentar como gomas, mucilagens, substâncias pécticas e outros polissacarídeos solúveis, absorvem muita água, já a partir do estômago, formando sistemas viscosos de consistência gelatinosa que podem retardar o esvaziamento gástrico e o trânsito do conteúdo intestinal. Esses polissacarídeos tendem a formar uma camada viscosa de proteção à mucosa do estômago e intestino delgado, dificultando a absorção, principalmente de açúcares e gorduras, sendo este talvez, o

mecanismo pelo qual, esses polissacarídeos ajudam a baixar os níveis lipídicos sanguíneos e teciduais assim como a glicemia (RÖSSNER, 1992, BERGER, VENHAUS, 1992, TRUSWELL, BEYNEN, 1992).

No intestino grosso, a fibra solúvel sofre fermentação anaeróbica pelas bactérias, principalmente do cólon, como as dos gêneros *Bacterioides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Streptococcus* e *Escherichia* (HILL, 1986, ENGLYST *et al.*, 1987). Em média, cerca de 70% da fibra alimentar solúvel podem ser fermentados no intestino grosso, entretanto, esse valor irá depender da fonte de fibra. Vários produtos de fermentação da fibra poderão ser aproveitados como fonte de energia (ENGLYST *et al.*, 1987). Os principais produtos da fermentação da fibra no cólon são ácidos graxos de cadeias curtas (acético, propiônico, butírico), metano, amônia e hidrogênio. Esses produtos podem ocasionar uma série de alterações no cólon como a diminuição do pH dos ácidos biliares e dos ácidos graxos livres, controle seletivo das linhagens da microflora bacteriana e, conseqüentemente, dos ácidos graxos de cadeias curtas que se formam.

Estudos epidemiológicos correlacionam maior ingestão de fibra alimentar com menor incidência de várias doenças como câncer de cólon e de reto, câncer de mama, diabetes, aterosclerose, apendicite, doença de Crohn, síndrome de cólon irritado, hemorroidas e doença diverticular (HEATON, 1992, HASKELL *et al.*, 1992).

Estudos experimentais realizados com animais têm indicado que existem vários mecanismos pelos quais as fibras podem contribuir com benefícios à saúde. Alguns tipos de câncer em humanos têm sido associados à alimentação, como o de estômago, cólon, pâncreas, mama, ovário, endométrio uterino e próstata (HIGGINSON, OETTLER, 1960, BAGHURST, ROHAN, 1994). A maioria dos trabalhos, relacionando a alimentação com o câncer de cólon, indica que existe uma redução dos riscos com a ingestão elevada de frutas, hortaliças e grãos integrais.

Várias hipóteses procuram explicar a ação preventiva da fibra alimentar sobre o câncer de cólon, a saber: 1) redução da exposição a agentes carcinogênicos, pelo aumento do bolo fecal e/ou diminuição do tempo de trânsito do bolo intestinal; 2) redução da produção de ácidos biliares secundários (desoxicólico, litocólico), pela diminuição de bactérias produtoras de enzimas (7- α -desidroxilases) responsáveis pela conversão dos ácidos biliares primários (cólico e quenodesoxicólico) nos ácidos secundários, que são pró-carcinogênicos; 3) efeito ligante da fibra a hormônios (estrógenos) promotores de câncer de cólon e mama (SHUTZ, HOWIE, 1986, SETCHELL, 1995); 4) produção de ácidos graxos de cadeias curtas, que contribuem para o abaixamento do pH do bolo intestinal e desempenham papel fisiológico importante em nível de tecido epitelial e hepático.

Não tem havido destaque, na literatura, para propriedades funcionais fisiológicas de proteínas provenientes de grãos de cereais e leguminosas, exceto por algumas evidências de que as proteínas de soja podem exercer um efeito anticolesterolemico em coelhos e humanos com hipercolesterolemia (VAN RAAIJ *et al.*, 1981, GOLDBERG *et al.*, 1982, WIDHALM, 1986, CARROLL, *et al.*, 1978). Em hidrolisados

de proteínas de milho (α -zeína) e de soja, têm sido encontrados peptídios com forte ação hipotensora, por inibirem a enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II, potente vasoconstritor (ARIYOSHI, 1993).

Sementes de plantas da família *Leguminosae* contêm quantidades importantes de substâncias fenólicas fisiologicamente ativas (MAZUR *et al.*, 1998). Destacam-se os isoflavonóides com ação fitoestrogênica (genisteína, daidzeína, cumesterol) e precursores de lignana como secoisolariceresinol (SECO) e metaresinol (MAT). Estas substâncias têm despertado muito interesse por suas propriedades estrogênica, antiestrogênica, anticarcinogênica, antiviral, antifungo e antioxidante (ADLERCREUTZ *et al.*, 1982, ADLERCREUTZ, 1984, WHITTEN, NAFTULIN, 1991). De cerca de 50 tipos de sementes de leguminosas analisadas (MAZUR, *et al.*, 1998), a soja apresentou os maiores teores de daidzeína, genisteína e da lignana SECO. Os feijões comuns (*Phaseolus vulgaris*) apresentaram concentrações menores, mas considerável, da substância SECO. Tem sido demonstrado, há bastante tempo, que os grãos de soja contêm isoflavonas, mas só recentemente foi sugerido que essas substâncias podem prevenir doenças crônicas, incluindo os tipos de câncer hormônio-dependentes, aterosclerose e doenças cardíacas (ADLERCREUTZ, 1990, ADLERCREUTZ, MAZUR, 1997).

Nos mamíferos, lignanas são formadas pela ação da microflora intestinal a partir de precursores de planta. A substância secoisolariceresinol (SECO) dá origem à lignana enterodiol (END) enquanto a substância metaresinol (MAT) é transformada na lignana enterolactona (ENL). SECO e MAT ocorrem nas plantas como glicosídeos, que são hidrolisados no cólon proximal e suas agliconas (lignanas) rapidamente absorvidas (AXELSON, SETCHELL, 1981).

As sementes de cereais e leguminosas são ainda importantes fontes de vitamina E. A vitamina E é especialmente importante na prevenção da peroxidação de lipídios e proteção da integridade de membranas biológicas, em geral.

2.2 Frutas e hortaliças

Frutas e hortaliças, por conterem uma variedade de vitaminas e minerais essenciais, sempre foram consideradas como alimentos reguladores do metabolismo.

Do ponto de vista das propriedades funcionais fisiológicas, esses alimentos têm sido altamente recomendados pela sua riqueza em vitamina C, carotenóides, substâncias fenólicas, substâncias sulfuradas, glicosídeos indólicos, fruto-oligossacarídeos (Tabela 2) dentre muitos outros, que pela ação antioxidante, "limpadoras" de radicais livres e sequestrantes de carcinógenos e de seus metabólitos, exercem ação protetora contra a evolução de processos degenerativos que conduzem a doenças e ao envelhecimento, precocemente. Atualmente recomenda-se a participação na dieta de frutas e hortaliças, em quantidades generosas, algo como três vezes ao dia para as hortaliças e cinco vezes para as frutas.

Dentre as frutas, deve-se dar preferência às fortemente pigmentadas como manga, pêssego, acerola, mamão, melão (amarelo), goiaba, mangaba, etc., por conterem, β -caroteno

e outros carotenóides, além de elevados conteúdos de vitamina C. As uvas e outras frutas de coloração azulada, cor de vinho ou vermelhas são ricas em pigmentos fenólicos como flavonóides e antocianinas.

De aproximadamente 600 carotenóides caracterizados quimicamente, menos de 10% são precursores da vitamina A (VAN POPPEL, 1993). Vitamina C, carotenóides, pigmentos fenólicos, juntamente com a vitamina E e o selênio, constituem o poder redutor natural dos alimentos.

Talvez a mais importante necessidade das células e dos tecidos seja a de se proteger contra o estresse oxidativo. Para essa tarefa os organismos dispõem, além dos antioxidantes naturais dos alimentos, de enzimas de combate ao estresse oxidativo como a dismutase de superóxido, a catalase, a peroxidase de glutathione Se-dependente, além da própria glutathione (MASCIO *et al.*, 1991). Moléculas oxidantes, incluindo radicais livres, são suspeitas de participarem na etiologia de um grande número de doenças degenerativas, incluindo aterosclerose, câncer, diabetes, catarata, entre outras (GOLDBERG, 1994).

Estudos *in vitro* têm demonstrado que a atividade antioxidante do β -caroteno é cerca de 400 vezes à do α -tocoferol (NAKAGAWA *et al.*, 1996).

O interesse pelos carotenóides, em relação à carcinogênese, tem incentivado um grande número de estudos nas áreas da epidemiologia, experimentação com animais e intervenção em humanos (ASTORG, 1997). Estudos diferentes (VAN POPPEL, GOLDBOHN, 1995, ZIEGLER, MAYNE, SWANSON, 1996) têm evidenciado que o β -caroteno, e não a vitamina A ou seus ésteres, está associado com a diminuição da carcinogênese. O licopeno (tomate) mostrou associação com a diminuição do câncer de próstata (GIOVANUCCI *et al.*, 1995). No conjunto, os estudos epidemiológicos, retrospectivos e prospectivos, realizados em vários países, mostram que uma maior ingestão de frutas e hortaliças e de β -caroteno está fortemente associada com a redução do risco de câncer de pulmão, tanto em fumantes como em não fumantes, de ambos os sexos.

Estudos conduzidos com ratos, camundongos ou hamsters têm mostrado que β -caroteno, cantaxantina e, mais recentemente outros carotenóides como α -caroteno, licopeno, astaxantina, fucoxantina, podem retardar o desenvolvimento de tumores de pele induzidos pela radiação ultravioleta, e tumores induzidos quimicamente em vários tecidos como pele, glândulas salivares, sistema respiratório, pulmões, estômago, cólon, pâncreas, bexiga, fígado, tumores de pele transplantados e tumores espontâneos de mama e de fígado (KRINSKY, 1991, GERSTER, 1993). Doses bastante baixas têm se mostrado efetivas. Por exemplo, a incidência de tumores de cólon, induzidos em ratos com azoximetano, foi diminuída pela administração de apenas 10mg de β -caroteno/kg de dieta (ALABASTER *et al.*, 1995), enquanto o licopeno suprimiu o desenvolvimento de tumores espontâneos de mama, em camundongos com apenas 0,5 mg/kg de dieta (NAGASAWA *et al.*, 1995). Essas concentrações se assemelham às encontradas em dietas humanas.

Intervenção em humanos tiveram início na década de 80 e os resultados de alguns desses estudos foram recentemente relatados (MAYNE, 1996, MAYNE *et al.*, 1996). Diversas combinações de β -caroteno, vitamina A e vitamina E, produziram efeitos positivos no tratamento de lesões pré-malignas, reduzindo o risco de câncer em pacientes fumantes e não-fumantes. Por outro lado, 1805 indivíduos que tinham tido câncer de pele, previamente ao início do tratamento, não foram beneficiados pela vitamina C ou vitamina E, isoladamente ou em combinação. Um teste com 30.000 participantes primários, homens e mulheres, foi conduzido em Linxian, na China, por 5 anos. Quatro combinações de micronutrientes foram administradas: retinol e zinco, riboflavina e niacina, vitamina C e molibdênio ou β -caroteno, vitamina E e selênio. A combinação vitamina E – Se reduziu em 21% as mortes por câncer de estômago ($p < 0,05$), observando-se ainda uma redução de 4% (NS) nos óbitos por câncer de esôfago e 13% ($p < 0,05$) na redução de todos os casos de câncer. Inesperadamente, os indivíduos que receberam β -caroteno, isoladamente ou em combinação com α -tocoferol, tiveram um aumento de 18% na incidência de câncer de pulmão ($p < 0,05$) e 8% de aumento na mortalidade total ($p < 0,05$). O resultado negativo da suplementação com β -caroteno foi marcadamente maior em fumantes que em não-fumantes. O estudo foi interrompido em 1996, depois de 4 anos, em virtude dos resultados negativos.

As vitaminas C e E são importantes antioxidantes, que reduzem a velocidade de iniciação ou previnem a propagação de radicais livres (KITTS, 1997).

Experimentação com animais e em culturas de células sugerem que a vitamina C atua na prevenção do câncer, particularmente do esôfago e do estômago. Um mecanismo importante na prevenção do câncer pela vitamina C é a sua capacidade de inibir a formação dos compostos N-nitrosaminas (BLOCK, 1991).

Muitas frutas contêm ainda quantidades consideráveis de ácidos fenólicos (elágico, caféico, gálico, clorogênico, químico, cinâmico, hidroxicinâmico), flavonóides, flavonóis e taninos. Muitas dessas substâncias têm em comum as seguintes propriedades: reagem com radicais livres e substâncias genotóxicas e/ou carcinogênicas, possuem atividade redutora, ligam metais, reagem com enzimas e proteínas, em geral.

Estudos publicados (DREOSTI, *et al.*, 1977, BLOT *et al.*, 1977, TIJBURG, *et al.*, 1997, MAZUR, *et al.*, 1998) têm revelado propriedades funcionais fisiológicas importantes para esses compostos, na proteção de órgãos e tecidos contra o estresse oxidativo e a carcinogênese.

Entre as frutas, merecem ainda destaque as cítricas (laranja, cidra e limão) por conterem substâncias como limonina, nomilina e o glicosídeo da limonina, (17- β -D-glicopiranosídeo (LG)) e o D-limoneno. O glicosídeo LG é encontrado no suco de laranja na concentração de 176-180ppm, enquanto limonina e nomilina somadas perfazem 1-2ppm (FONG *et al.*, 1990, HERMAN *et al.*, 1990). Esses limonóides apresentam, como propriedade fisiológica, a indução da enzima glutathione-S-transferase (GST), quando administrados a animais (LAM, HASEGAWA, 1989). A GST é a principal enzima de um sistema de desintoxicação, que catalisa a conjugação de glutathione com compostos eletrofílicos que incluem carcinógenos ativadas

(CHASSEAUD, 1979). Esse mecanismo de proteção contra xenobióticos da limonina e da nomilina foi correlacionado com a inibição do desenvolvimento de tumores no estômago, pulmões e pele.

O composto D-limoneno é um terpeno encontrado em óleo de citrus. Tem sido demonstrado que esse composto pode inibir o carcinoma de pele induzido pelo benzo(a)pireno (WATTENBERG, 1992) e tumores de mama, em ratos, induzidos pelo DMBA (ELEGBEDE *et al.*, 1986). É interessante notar que esse composto pode, inclusive, promover a regressão de tumores de mama induzidos.

Hortaliças como alho e cebola contêm substâncias funcionais importantes como sulfeto dialílico e S-alil cisteína. O sulfeto dialílico, um composto aromático presente no alho, inibiu completamente a formação de tumores de esôfago induzido por N-nitroso-metilbenzilamina (WARGOVICH *et al.*, 1988) e reduziu a incidência de câncer de cólon, induzido por dimetilhidrazina (SUMIYOSHI, WARGOVICH, 1990). A adição de alho processado em pó, na dieta para ratos, reduziu significativamente a incidência de tumores de mama induzidos por dimetilbenz(a)anthraceno (LIU *et al.*, 1992). Introdução de alho em pó na dieta para ratos promoveu um aumento de glutatona e de glutatona-S-transferase. De modo semelhante, S-alil cisteína, composto sulfurado hidrossolúvel encontrado no alho, estimulou um aumento de glutatona e de glutatona-S-transferase, no fígado e nos tecidos da glândula mamária (LIN *et al.*, 1992, LIU *et al.*, 1992). Foi demonstrado por AMAGASE, MILNER (1993) e reportado por GOLDBERG (1994), que S-alil cisteína inibe, *in vivo*, a formação de complexos de dimetilbenz(a)anthraceno com DNA (DMBA-DNA).

Hortaliças da família *Cruciferae* (repolho, couve de bruxelas, couve-flor, brócoli) apresentam elevadas concentrações de isotiocianatos. Um desses compostos, o fenetil isotiocianato, foi efetivo na inibição do câncer de mama induzido pelo DMBA, em ratos (WATTENBERG, 1992). WATTENBERG (1983) demonstrou que isotiocianatos e compostos afins foram efetivos na inibição do desenvolvimento de tumores induzidos experimentalmente, nas glândulas mamárias, no estômago e nos pulmões. Tiocianatos e isotiocianatos parecem ser importantes inibidores da formação de complexos carcinógenos - DNA, em vários tecidos (SOUSA, MARLETTA, 1985).

Reportagem recente (BEGLEY, 1994) descreve o isolamento, do composto sulforafano, do brócoli, com ação inibidora do câncer de mama, em animais experimentais. O sulforafano age no organismo estimulando a síntese de enzimas anticâncer, produzindo assim a interrupção do processo carcinogênico. Segundo a mesma reportagem, compostos análogos ao sulforafano, com forte ação inibidora do câncer de mama, foram sintetizados por pesquisadores da Universidade Hopkins (EUA).

As substâncias que dão origem aos princípios ativos, em hortaliças da família *Cruciferae* são os glicosinolatos. Mais de 100 desses compostos já foram identificados e são agrupados de acordo com a estrutura das cadeias laterais em aril, alquil, aromáticos ou indólicos (GOLDBERG, 1994, MAZZA, 1998).

2.3 Vinhos e chás

O vinho tinto e os chás (verde e preto) têm sido reconhecidos como benéficos à saúde, em quantidades moderadas, por conterem substâncias fenólicas com propriedades antioxidantes (antiaterogênicas) e anticancerígenas (FOLTS, 1996, SEIGI, 1975).

Numerosos estudos têm sido publicados sobre a ação anticarcinogênica de substâncias fenólicas, particularmente as encontradas no chá verde e preto. Muitos desses estudos foram revistos (DREOSTI *et al.*, 1977, YANG, WANG, 1993). Segundo DREOSTI *et al.* (1977), grande parte das evidências sobre o efeito protetor dos componentes fenólicos do chá na carcinogênese foi obtida em experimentações em modelos animais, enquanto estudos epidemiológicos em humanos são apenas sugestivos e não-conclusivos. É importante ressaltar que a forte atividade anticarcinogênica do chá e de seus componentes fenólicos em animais tem sido observada em concentrações baixas, usualmente consumidas por humanos. A preponderância das evidências sugere que o chá, através de seus componentes, pode atuar de várias maneiras: como moduladores do metabolismo de carcinógenos; como antioxidante, protegendo o DNA de danos oxidativos; por último, como agentes inibidores da proliferação celular.

A ação anticarcinogênica dessas substâncias tem sido demonstrada para tumores induzidos por vários tipos de carcinógenos, em diferentes órgãos: pulmão, induzido por N-nitrosodietilamina (NDEA) e 4-(metilnitrosamino)1-(3-piridil)-1-butanona (NNK), em camundongos (SHI *et al.*, 1994); tumores de esôfago induzidos por N-nitrosometilbenzilamina (NMBZA) (HAN, XU, 1990); tumores de pele induzidos pela luz ultravioleta, em camundongos (WANG *et al.*, 1992); tumores de estômago e intestino provocados por vários carcinógenos como dietilnitrosamina, N-metilnitrosouréia, dimetilhidrazina e N-butil-N-(4-hidroxibutil) nitrosamina em ratos (HIROSE *et al.*, 1993).

Enquanto estudos experimentais com animais têm mostrado, consistentemente, que o chá e seus compostos fenólicos inibem a indução do câncer (IARC, 1991, KATIYAR, MUKHTAR, 1996), os estudos epidemiológicos não conseguiram estabelecer correlações confiáveis entre ingestão de chá e diminuição do risco de incidência ou morte por câncer (BLOT *et al.*, 1977). A ingestão de chá, na Irlanda e na Grã Bretanha, dez vezes superior à dos Estados Unidos da América e trinta vezes à da Itália, não revela redução da mortalidade por câncer, naqueles países (BLOT *et al.*, 1977). Artigo recente (SERAFINI *et al.*, 1996) reporta-se ao hábito de os ingleses e irlandeses adicionarem leite ao chá e que a adição de leite ao chá poderá interferir com as propriedades antioxidantes e anticarcinogênicas dos compostos fenólicos do chá, hipótese que vale a pena ser testada, em animais.

Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado que flavonóides e outros fenólicos presentes na uva e no vinho possuem propriedades anticarcinogênica, antiinflamatória, anti-hepatotóxica, antibacteriana, antiviral, antialérgica, antitrombótica e antioxidante.

A atividade anticarcinogênica de substâncias fenólicas tem sido demonstrada contra câncer de cólon, esôfago, pulmão, fígado, glândulas mamárias e pele (DECKER, 1995). Exemplos de substâncias fenólicas da uva, que inibem a carcinogênese incluem: resveratrol (JANG *et al.*, 1997), queratina (DESCHNER *et al.*, 1991), ácido caféico (KUENZIG *et al.*, 1984), ácido elágico (MANDEL, STONER, 1990, MAAS *et al.*, 1991) e flavano-3-ols (LIU, CASTONGUAY, 1991). Como polifenóis particularmente ativos contra a carcinogênese têm sido indicados os flavanos-3-ols monomérico (LIU, CASTONGUAY, 1991) e o ácido elágico (MENDEL, STONER, 1990, MAAS *et al.*, 1991).

Diversas substâncias fenólicas da uva, especialmente catequinas, flavonóis, antocianinas e taninos, têm apresentado fortes atividades antioxidantes (DECKER, 1995, MAZZA, 1997).

Flavonóides apresentam ação antiinflamatória, agindo no controle da permeabilidade e da fragilidade capilar. A atividade antiinflamatória de extratos de antocianinas é responsável pela sua forte ação anti-edema e controle da microangiopatia diabética (BONIFACE *et al.*, 1986).

Aos flavonóides e ao resveratrol, são atribuídas as propriedades antiaterogênicas do vinho tinto (ST. LÉGER *et al.*, 1979, RENAUD, LORGERIL, 1992). Tem sido observado que regiões com elevado consumo de vinho tinto, como regiões francesas de Bordeau e Champaign apresentam índices de doenças cardiovasculares bem inferior a outros países como Estados Unidos e Canadá, com padrões alimentares muito semelhantes, fato que ficou conhecido como o paradoxo francês (RENAUD, LORGERIL, 1992). Consumo de vinho e de cerveja tem sido associado com uma maior diminuição de doenças cardiovasculares, que o consumo de outras bebidas alcoólicas, possivelmente porque vinhos e cervejas são ricos em substâncias fenólicas que inibem, no organismo, reações oxidativas (FRIEDMAN, KIMBALL, 1986).

2.4 Peixes e aves

Peixes e aves têm sido altamente recomendados na alimentação por serem excelentes fontes de proteína e de gordura insaturadas e apresentarem mais baixo teor de colesterol, as chamadas carnes brancas (SHAHIDI, 1998).

Do ponto de vista funcional, talvez a contribuição mais importante venha dos peixes, particularmente as espécies marinhas de águas frias como salmon, arenque, bacalhau, sardinha, dentre outros, pela riqueza em ácidos graxos insaturados, da família ω -3. Os dois principais ácidos graxos ω -3, ácido eicosapentaenóico, EPA (C20:5 ω -3) e o ácido docosahexaenóico, DHA (C22:6 ω -3), são ácidos da série linolenato, derivados do ácido α -linolênico (C18:3 ω -3), contrastando com o ácido araquidônico, AA (C20:4 ω -6) que pertence à série linoleato, formada a partir do ácido linolêico (C18:2 ω -6) (LINKO, HAYAKAWA, 1996). EPA e AA originam, no metabolismo, substâncias conhecidas como prostanóides (prostaglandinas e leucotrienos). Os derivados do EPA são conhecidos como prostanóides da série-3 e leucotrienos da série-5, enquanto os derivados do AA são conhecidos como prostanóides da série-2 e leucotrienos da série-4 (SIMOPOULOS, 1994).

Pelo fato de os ácidos graxos ω -6, particularmente ácido linolêico, entrarem nas dietas atuais em grande proporção, os prostanóides derivados do AA são formados em grande quantidade e contribuem para a formação de trombose, ateromas, desordens inflamatórias e alérgicas, particularmente em pessoas susceptíveis, além de promover a proliferação celular (WEBER, LEA, 1991). Ingestão de EPA, a partir de peixes marinhos ou de seus óleos, promove uma substituição do AA por EPA nos fosfolipídios das membranas de praticamente todas as células. Portanto, a ingestão de maiores quantidades de EPA e DHA resulta em um estado fisiológico caracterizado pela maior produção de prostanóides e leucotrienos que, ao contrário dos derivados de AA, apresentam atividade antitrombótica, antivasoconstritora e antiinflamatória. É opinião corrente que a atividade de derivados dos ácidos graxos ω -3 podem influenciar favoravelmente no retardamento da instalação de várias doenças crônicas.

O perfil de ácidos graxos ingeridos na dieta humana tem sido alterado, ao longo da evolução dos padrões alimentares. Sociedades primitivas ingeriam mais gorduras insaturadas, particularmente do tipo ω -3 (EATON, KONNER, 1985). A relação ω -6/ ω -3 que era de 1-4:1, chega a ser hoje de 20-30:1, com conseqüências indesejáveis à saúde. Os efeitos indesejáveis têm sido atribuídos ao aumento dos níveis de prostaglandinas e leucotrienos derivados do metabolismo do AA, em função da elevada ingestão do ácido linolêico com os óleos vegetais. Portanto, o que se preconiza é uma elevação da ingestão de ácidos ω -3 (igual quantidade de ω -6 e ω -3), substituição da carne bovina por peixes e aves (carnes brancas) 2 a 3 vezes por semana e redução da ingestão de óleos vegetais e margarinas.

Proteínas de peixe, como sardinha, atum, bonito, produzem na digestão peptídios com ação hipotensora, por inibirem a ação da enzima que converte angiotensina I em angiotensina II, forte vasoconstritor, que contribui para o aumento da pressão arterial (ARIYOSHI, 1993).

2.5 Leite e produtos derivados do leite

O leite é o primeiro e único alimento na fase inicial da vida dos mamíferos. Apresenta em sua composição componentes com propriedades fisiológico-funcionais importantíssimas, destacando-se várias de suas proteínas, ácidos graxos de cadeias curtas como o ácido butírico na forma de tributirina, minerais como cálcio e fósforo e vitaminas como a vitamina A e a riboflavina (JELEN, LUTZ, 1998).

As proteínas do leite apresentam elevado valor nutritivo e excelentes propriedades funcionais, tanto as de interesse tecnológico (SGARBIERI, 1996) como fisiológico (BOUNOUS, GOLD, 1991, BOUNOUS *et al.*, 1993, SGARBIERI, 1999). Dentre as propriedades fisiológico-funcionais, destaca-se a ação sobre o sistema imunológico de algumas das proteínas do soro, particularmente as imunoglobulinas e peptídios imunomoduladores, que se formam a partir da hidrólise das caseínas e das proteínas do soro de leite. Peptídios das caseínas apresentam também atividade opióide e antiopióide e de complexação e transporte de minerais, particularmente do cálcio (MEISEL, SCHLIMME, 1990). As proteínas do soro de leite têm

apresentado efeito protetor contra a manifestação de várias patologias como infecções, câncer e imunodeficiência (BOUNOUS *et al.* 1988, BOUNOUS *et al.*, 1993, Mc INTOSH *et al.*, 1995).

Produtos lácteos fermentados, adicionados ou não de probióticos e/ou prebióticos, têm ocupado a maior atenção por parte de pesquisadores e da indústria de laticínios (LEE, SALMINEM, 1995, HELANDER *et al.*, 1997, JELEN LUTZ, 1998). Foi METCHNIKOFF (1908) quem lançou a teoria de que os produtos lácteos fermentados apresentam benefícios à saúde, podendo resultar em maior expectativa de vida para o consumidor.

Alimentos ou suplementos alimentícios contendo células vivas, que beneficiem a saúde humana ou de animais, passaram a ser chamados de probióticos. As principais linhagens de bactérias usadas nos probióticos são o *Lactobacillus acidophilus* e várias espécies de *Bifidobacterium*, por serem hóspedes naturais dos intestinos delgado e grosso. O termo prebiótico tem sido aplicado a substâncias como os oligossacarídeos, que promovem o crescimento de microrganismos benéficos. Produtos que contêm ambos, prebióticos e probióticos, às vezes têm sido chamados de simbióticos.

Produtos probióticos devem conter cerca de 10⁶ organismos viáveis por mililitro e a quantidade ingerida, da ordem de 100mL, duas vezes por semana (Mc DONOUGH *et al.*, 1982). Entre os benefícios creditados aos produtos de laticínio probióticos incluem-se: promoção do crescimento, em estudos com ratos e aves (GORBACH, 1997); produção de vitaminas (riboflavina, niacina, tiamina, vitamina B₆, vitamina B₁₂, ácido fólico) (IDF, 1996); aumento na absorção de minerais (KLUPSCH, 1985); aumento da resposta imune, pela elevação na produção de imunoglobulina A (IDF, 1996); diminuição da população de patógenos, através da produção de ácido acético e ácido láctico e de bacteriocinas (SAVAGE, 1977, GOLDIN, GORBACH, 1984); redução da intolerância à lactose (JELEN, LUTZ, 1998); supressão de enzimas microbianas potencialmente prejudiciais, associadas com o câncer de cólon, em animais (GRUNEWALD, 1982, GOLDIN *et al.*, 1992); estabilização da microflora intestinal, especialmente após severos estresses intestinais ou uso de antibióticos (SAVAGE, 1977); alívio da constipação (Mc DONOUGH *et al.*, 1982); redução do colesterol sanguíneo (HEPNER *et al.*, 1979, SURONO, HOSONO, 1996); efeito antimutagênico (ROBERFROID, 1997). Evidências de que o iogurte atua como fator anticancerígeno no intestino grosso foram apresentadas recentemente, em experiências com animais (PERDIGON *et al.*, 1998).

2.6 Alimentos e dietas funcionais manufaturadas

A lista de alimentos funcionais manufaturados já é muito grande e tem aumentado muito rapidamente.

De acordo com o "PA Consulting Group" (BROUNS, 1997), a segmentação do mercado de alimentos funcionais manufaturados, em nível mundial, é como segue: produtos à base de fibra dietética (40%); ricos em cálcio (20%); à base de oligossacarídeos (20%); contendo bactérias lácticas (10%) e outros (10%).

Cresce atualmente o interesse das indústrias no desenvolvimento de alimentos funcionais para atletas (BROUNS, KOVACS, 1997), particularmente de bebidas para esportistas. A característica principal do alimento para atletas é a elevada densidade calórica, na forma de carboidrato facilmente assimilável. Os demais nutrientes devem participar da dieta em concentrações compatíveis com as necessidades metabólicas. Várias modalidades esportivas (corrida, ciclismo) poderão consumir até 1500Kcal/h, sendo o gasto energético acompanhado de grande perda de água corporal (1 a 2L/h) e de eletrólitos, particularmente o cloreto de sódio. Daí o empenho das empresas de bebidas em oferecer aos esportistas alimentos líquidos que possam compensar, tanto a perda energética como produzir a reidratação e a reposição de eletrólitos (STEPHEN, 1988).

Um exemplo dos mais interessantes sobre o desenvolvimento de dietas funcionais está sendo realizado nos Estados Unidos pela "Campbell Soup Company". Cientistas da Campbell estão pesquisando o estabelecimento de uma dieta completa para controlar doenças cardíacas e colesterol elevado. A "Intelligent Quisine" como é chamado o primeiro programa terapêutico desenvolvido pela Empresa, em parceria com as Associações de doenças cardíacas e de diabetes, visa introduzir no supermercado 41 refeições formuladas para prevenir o diabetes e as doenças cardíacas ou melhorar as condições de saúde de pessoas com essas patologias. Testes preliminares com 800 pessoas deram resultados animadores. Dos participantes no programa 62% mostraram redução na glicemia, 73% tiveram o colesterol diminuído e 75% mostraram redução da pressão sanguínea (HASLER, 1998). Atualmente as refeições especiais estão sendo submetidas a testes de mercado em Ohio, USA.

3. ASPECTOS POLÊMICOS SOBRE OS ALIMENTOS FUNCIONAIS

Alguns dos aspectos ainda polêmicos sobre os alimentos funcionais incluem: diversidade de conceitos e/ou definições, nomenclatura, classificação de acordo com a legislação vigente em cada país, alegação de saúde relacionada a funções e benefícios, avaliação científica das alegações.

No Brasil, a tendência é de classificar como alimentos funcionais fisiológicos, aqueles alimentos que, pela sua composição, irão produzir no organismo efeitos benéficos à saúde, que vão além das funções estritamente nutricionais, modulando processos bioquímico-fisiológicos que resultem em benefícios para a saúde. O alimento funcional deverá constituir parte da dieta normal, inclusive quanto à apresentação e forma de consumo.

Sempre que se tratar de alimentos fabricados, alegações de saúde poderão ser feitas pelo fabricante, mediante comprovações de funções e benefícios, em bases científicas. Essas comprovações poderão ser advindas da literatura científica ou resultado de experimentações.

Diferentes países e regiões estão adaptando suas legislações ou desenvolvendo legislações específicas para

melhor atender às alegações de saúde relativas a essa nova classe de produtos (STEPHEN, 1988, STEPHEN, 1996).

Nos Estados Unidos da América, são considerados alimentos funcionais aqueles reconhecidos como de benefício especial à saúde, que formam parte da dieta normal e apresentados nas mesmas formas e embalagens dos alimentos convencionais. Substâncias com propriedades funcionais, apresentadas de forma concentrada, em cápsulas, comprimidos, etc., são considerados suplementos dietéticos, pela DSHEA (Dietary Supplement Health and Education Act) e classificados como nutracêuticos. As alegações de saúde são em geral genéricas, sem alusões a curas de doenças e devem ser aprovadas pela NLEA (Nutrition Labelling and Education Act), divisão especial da FDA (Food and Drug Administration). Recentemente, a FDA aprovou o uso de alegações específicas para aveia integral e produtos derivados da aveia, farelo de trigo e *Psyllium*, como produtos que protegem o organismo contra a elevação do colesterol sanguíneo e das doenças cardiovasculares.

No Canadá, semelhantemente aos Estados Unidos da América, não houve criação de uma legislação especial para atender às alegações de saúde dos alimentos funcionais. No Canadá, os alimentos são controlados pela "Food and Drugs Act Regulations" que não prevê alimentos funcionais ou nutracêuticos como categoria individualizada. Criou-se, então, uma cláusula de isenção na legislação, que permite alegação de benefício à saúde para alimentos comprovadamente funcionais. Por outro lado, reconhece-se naquele país como nutracêuticos, os suplementos dietéticos com alegação de saúde, porém, sem pretensão de cura a doenças. Regulamentação especial para alimentos funcionais e nutracêuticos encontra-se em elaboração, no Canadá e deverá entrar em vigor em 1999.

A União Européia, talvez represente a região do globo em que o conceito e a aceitação dos alimentos funcionais tenha evoluído mais lentamente. Embora alguns países da Europa como Alemanha, Holanda, Bélgica sejam afeiçoados à prática da medicina popular, com base em produtos naturais, o interesse manifesto pelos alimentos funcionais tem sido menor nos países da Europa que em outros países. Não existem ainda normas e conceitos unificados sobre alimentos funcionais, adotados ou em vias de serem adotados pelos países da União Européia, porém, uma ação coordenada pelo ILSI - Europa (International Life Science Institute), conhecida como "Functional Food Science in Europe", constitui-se em movimento importante para reconhecimento e divulgação desta nova tendência mundial, na Europa.

No Japão, os alimentos funcionais vêm sendo estudados e desenvolvidos desde o início da década de 80. Em 1991, o Ministério da Saúde e do Bem-estar Social do Japão introduziu um sistema de licenciamento para "Foods for Specified Health Use" (FOSHU). Aplica-se para alimentos funcionais com alegação de benefícios especiais à saúde e somente alimentos consumidos como parte da dieta normal.

Produtos isolados e preparações purificadas com propósito de cura ou prevenção de doenças são tratados, no Japão, como drogas.

É indispensável que no desenvolvimento de um produto alimentício com propriedades funcionais, as seguintes etapas sejam seguidas (NATIONAL INSTITUTE OF NUTRITION, 1996): 1) identificação do alimento (origem animal ou vegetal) com uma ou mais atividade fisiológico-funcional; 2) identificação e caracterização do(s) princípio(s) ativo(s); 3) concentração e variação na concentração do princípio ativo; 4) descrição da atividade funcional, considerando a natureza da função e sua eficácia; 5) potencial tóxico do produto ou princípio ativo; 6) disponibilidade do produto para uso como alimento ou ingrediente funcional.

O cumprimento dessa seqüência de etapas e o atendimento da legislação sobre alimentos funcionais demandará, por parte das empresas interessadas em produzir e comercializar este tipo de alimento, em muitos casos, maior investimento em pesquisas básicas, incluindo pesquisas na área clínica-nutricional. Segundo Stephen L. DeFelice, presidente da Fundação de Inovação em Medicina, com sede em New Jersey, Estados Unidos da América, naquele país, a indústria farmacêutica investe mais de 10% de suas receitas em P&D, em contraste, a indústria de alimentos investe menos que 0,5% (DE FELICE, 1995, 1996, 1997). A Fundação para Inovação em Medicina, por meio do seu presidente, defende a necessidade de um grande incremento em pesquisa básica e clínica, para que um avanço significativo possa ocorrer nesta área dos alimentos funcionais. Defende inclusive o direito de propriedade sobre os resultados da pesquisa em alimentos funcionais, quando financiada pela indústria.

Será salutar que as empresas interessadas no desenvolvimento de alimentos funcionais passem a considerar os investimentos em pesquisa como uma necessidade imperiosa para fazer face às exigências de qualidade geradas pela globalização e pelo aumento das demandas e exigências do consumidor.

Em muitos aspectos, os alimentos funcionais se posicionam na interface das linhas de atuação das indústrias de alimentos e farmacêutica. Dada a maior tradição e experiência de pesquisa da indústria farmacêutica, esse grande filão de mercado será disputado, com desvantagens, pelo setor industrial de alimentos, a menos que haja uma grande transformação e um esforço consciente e dirigido das indústrias de alimentos, para fazer face à competição, que deverá ocorrer no desenvolvimento e comercialização dos alimentos funcionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADLERCREUTS, C.H.T., MAZUR, W. Phytoestrogens and western diseases (Review). **Annals of Medicine**, 29:95-120, 1997.
- ADLERCREUTZ, C.H.T. Western diets and western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. **Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation**, 50(Suppl 201):3-23, 1990.
- ADLERCREUTZ, H. Does fiber-rich food containing animal lignan precursors protect against both colon and breast cancer? An extension of the "fiber hypothesis". **Gastroenterology**, 86:761-764, 1984.

- ADLERCREUTZ, H., HEIKKINEN, R., WOODS, M., SOTSIS, T., DWYER, J.T., GOLDIN, B.R. Excretion of the lignans enterolactone and enterodiol and of equol in omnivorous and vegetarian women and in women with breast cancer. **Lancet**, **2**:1295-1299, 1982.
- ALABASTER, O., ZANG, Z.C., FROST, A., SHIVAPURKAR, N. Effect of β -carotene and wheat bran fiber on colonic aberrant crypt and tumor formation in rats exposed to azoxymethane and high dietary fat. **Carcinogenesis**, **16**:127-132, 1995.
- ANON. Japan explores the boundary between food and medicine. *Nature*, **264**, 180, 1993.
- ARAI, S. Physiological functions of foods. **Proceedings of the 6th International Congress on Engineering and Food**, p.48-53, Chiba, Japan, 1993.
- ARAI, S. Studies on functional foods in Japan - state of the art. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, **60**(1):9-15, 1996.
- ARIYOSHI, Y. Angiotensin-converting enzyme inhibitors derived from food proteins. **Trends in Food Science and Technology**, **4**:139-144, 1993.
- ASTORG, P. Food carotenoids and cancer prevention: An overview of current research. **Trends in Food Science and Technology**, **9**(12):406-413, 1997.
- AXELSON, M., SETCHELL, K.D.R. The excretion of lignans in rats - evidence for an intestinal bacterial source for this new group of compounds. **FEBS Letters**, **123**:337-342, 1981.
- BAGHURST, P.A., ROHAN, T.E. High fiber diets and reduced risk of breast cancer. **International Journal of Cancer**, **56**:173-176, 1994.
- BEGLEY, S. Beyond vitamins, *Newsweek*, April 1994, p.41-45.
- BERGER, M., VENHAUS, A. Dietary fibre in the prevention and treatment of diabetes mellitus. In: **Dietary Fibre - A Component of Food**, Schweizer, T.F.; Edwards, C.A. (Eds.), Springer Verlag, N.Y., 1992, p.279-293.
- BLOCK, G. Vitamin C and cancer prevention: The epidemiologic evidence. **American Journal of Clinical Nutrition**, **53**:270S-282S, 1991.
- BLOT, W.J., Mc LAUGHLIN, J.K., CHOW, W- H. Cancer rates among drinkers of black tea. **Critical Review in Food Science and Nutrition**, **37**:739-760, 1977.
- BONIFACE, R., MISKULIN, M., ROBERT, L., ROBERT, A. M. Pharmacological properties of Myrtillus anthocyanosides: correlation with results of treatment of diabetic microangiopathy; **Flavonoids and bioflavonoids**. L. Farkos, M. Gabor and F. Kallay. Amsterdã, Elsevier, 1986, p.193-201.
- BOUNOUS, G., PAPANBURG, R., KONGSHAVN, P.A.L., GOLD, P. Dietary whey protein inhibits the development of dimethylhydrazine induced malignancy. **Clinical and investigative medicine**, **11**:213-217, 1988.
- BOUNOUS, G., BARUCHEL, S., FALUTZ, J., GOLD, P. Whey proteins as a food supplement in ; HIV-seropositive individuals. **Clinical and Investigative Medicine**, **16**:204-209, 1993.
- BOUNOUS, G., GOLD, P. The biological activity of undenatured dietary whey proteins: role of glutathione. **Clinical and Investigative Medicine**, **14**:296-309, 1991.
- BROUNS, F. Functional foods for athletes. **Trends in Food Science & Technology**, **8**:358-363, 1997.
- BROUNS, F., KOVACS, E. Functional drinks for athletes. **Trends in Food Science & Technology**, **8**:414-421, 1997.
- BYRNE, M. Nutraceuticals: food fad or future trend? **Food Engineering International**, **19**(1):42-43, 1994.
- CARROLL, K.K., GIOVANNETTI, P.M., HUFF, M.W., MOASE, O., ROBERTS, D.C.K., WALFE, B. M. Hypocholesterolemic effect of substituting soy bean protein for animal protein in the diet of healthy young women. **American Journal of Clinical Nutrition**, **31**:1312-1321, 1978.
- CHASSEAUD, L.F. The role of glutathione S-transferases in the metabolism of chemical carcinogens and other electrophilic agents. **Advances in Cancer Research**, **29**:175-227, 1979.
- DECKER, E.A. The role of phenolics, conjugate linoleic acid, carnosine, and pyrrolophenolinc quinone as nonessential antioxidants. **Nutrition Reviews**, **53**(3):49-58, 1995.
- DE FELICE, S. Analysis & perspectives - FDA plan for medical foods would discourage US corporate investment in clinical research. **World Food Regulation**, p.12-13, 1997.
- DE FELICE, S. US nutraceutical industry begins to crystallize. **Nutraceuticals International**, 5-6, 1996.
- DE FELICE, S.L. The nutraceutical revolution: its impact on food industry R & D. **Trends in Food Science and Technology**, **6**(2):59-61, 1995.
- DESCHNER, E.E., RUPERTO, J., WONG, G., NEWMARK, H.L. Quercetin and rutin as inhibitors of a zoxyethanol - induced colonic neoplasia. **Carcinogenesis**, **7**:1193-1196, 1991.
- DREOSTI, I.E., WARGOVICH, M.J., YANG, C.S. Inhibition of carcinogenesis by tea: The evidence from experimental studies. **Critical Review in Food Science and Nutrition**, **37**:761-770, 1977.
- EATON, S.B., KONNER, M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. **New England Journal of Medicine**, **312**:283-289, 1985.
- ELEGBEDE, J.A., ELSON, C.E., TANNER, M.A., QURESHI, A., GOULD, M.N. Regression of rat primary tumors following d-limonene. **Journal National Cancer Institute**, **76**:323-325, 1986.
- ENGLYST, H.M., HAY, S., MACFARLANE, G.T. Polysaccharide breakdown by mixed population of human faecal bacteria. **Microbiology Ecology**, **95**:163-171, 1987.
- FOLTS, J.D. Flavonoids in tea but not coffee given by gastric tube inhibit in vivo platelet activity and thrombus formation in stenosed dog coronary arteries. **Federation of American Societies for Experimental Biology Journal**, **10**:A793, #4579, 1996.
- FONG, C.H., HASEGAWA, S., HERMAN, Z. Limonoid glucosides in commercial citrus juices. **Journal of Food Science**, **54**:1505-1506, 1990.
- FRIEDMAN, L.A., KIMBALL, A.W. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. **American Journal of Epidemiology**, **24**:481-489, 1986.
- GERSTER, H. Anticarcinogenic effect of common carotenoids. **International Journal of Vitamin Nutrition and Research**, **63**:93-121, 1993.
- GIOVANUCCI, E., ASCHERIO, A., RIMM, E.B., STAMPFER, M.J., COLDITZ, G.A., WILLET, W.C. Increase of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. **Journal of National Cancer Institute**, **87**:1767-1776, 1995.
- GOLDBERG, I. (Ed.) **Functional foods - designer foods, pharmafoods, nutraceuticals**. Chapman & Hall, Inc., 1994, New York, 571p.

- GOLDBERG, A.P., LIM, A., KOLAR, J.B., GRUNDHAUSER, J.J., STEINKEFH; SCHONFELD, G. Soy bean protein independently lowers plasma cholesterol levels in primary hypercholesterolemia. **Atherosclerosis**, **43**:355-368, 1982.
- GOLDIN, B.R., GORBACH, S.L., SAXELIN, M., BARAKAT, S., GVALTIERI, L., SALMINEN, S. Survival of Lactobacillus species (strain GG) in human gastrointestinal tract. **Digestive Diseases and Sciences**, **37**:121-128, 1992.
- GOLDIN, B.R., GORBACH, S.L. The effect of milk and lactobacillus feeding on human intestinal bacterial enzyme activity. **The American Journal of Clinical Nutrition**, **39**:756-761, 1984.
- GORBACH, S.L. Health benefits of probiotics. IFT Annual Meeting, Orlando, FL, 1997, Abstract, 73-1.
- GRUNEWALD, K.K. Serum cholesterol in rats fed skin milk fermented by Lactobacillus acidophilus. **Journal of Food Science**, **47**:2078-2079, 1982.
- HAN, C., XU, Y. The effect of Chinese tea on the occurrence of esophageal tumors induced by N-nitrosodimethylamine in rats. **Biomedical and Environmental Sciences**, **3**:35, 1990.
- HASKELL, W.L., SPLILLER, G.A., JENSEN, C.D., ELLIS, B.K., GATES, J.E. Role of water soluble dietary fiber in the management of elevated plasma cholesterol in healthy subjects. **American Journal of Cardiology**, **69**:433-439, 1992.
- HASLER, C. A new look at an ancient concept. **Chemistry & Industry**, **2**:84-89, 1998.
- HEATON, K.W. Dietary fiber in the prevention and treatment of gastrointestinal disorders. In: **Dietary fiber - A component of food**. Schweizer, T.F.; Edwards, C.A. (Eds.), Springer Verlag, London, N.Y., 1992, p.249-263.
- HELANDER, I.M., Von WRIGHT, A., MATTILA-SANDHOLM, T.M. Potential of lactic acid bacteria and novel antimicrobials against Gram-negative bacteria. **Trends in Food Science and Technology**, **8**:146-150, 1997.
- HEPNER, G., FRIED, R., ST. JEOR, S., FUSETTI, L., MORIN, R. Hypocholesterolemic effect of yogurt and milk. **American Journal of Clinical Nutrition**, **32**:19-24, 1979.
- HERMAN, Z., FONG, C.H., OU, P., HASEGAWA, S. Limonoid glucosides in orange juices by HPLC. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, **38**:1860-1861, 1990.
- HIGGINSON, J., OETTLE, A.G. Cancer incidence in Bantu and Cape coloured races in South Africa: a report of a cancer survey in the Transvaal. **Journal of National Cancer Institute**, **24**:589-561, 1960.
- HILL, M.J. **Microbial metabolism in the digestive tract**. CRC Press, Boca Raton, 1986.
- HIROSE, M., HOSHIYA, T., AKAGI, K., TAKAHASHI, S., HARA, Y., ITO, N. Effects of green tea catechin in a rat multi-organ carcinogenesis model. **Carcinogenesis**, **14**:1549, 1993.
- HUNT, J.R. Nutritional products for specific health benefits-foods, pharmaceuticals, or something in between? **Journal of the American Dietetic Association**, **94**(2):151-153, 1994.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 51. **Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal**, Lyon, France, IARC, p.212-216, 240-263, 1991.
- IDF. Oligosaccharides and Probiotic Bacteria. Bulletin, 313, Brussels, Belgium, 1996, IDF, p.9-64.
- IFT NEWS. Nutraceuticals - a very hot topic. **Food Technology**, **52**(3):96, 98, 101-102, 120, 1998.
- JANG, M., CAI, L., UDEANI, G.O., SLOWING, K.V., THOMAS, C.F., BEECHER, C.W.W., FONG, H.S., FARSWORTH, N.R., KINGHORN, A.D., MEHTA, R.G., MOON, R.C., PEZZUTO, J.M. Cancer chemopreventive activity resveratrol, a natural product derived from grapes. **Science**, **275**:218-220, 1997.
- JELÉN, P., LUTZ, S. Functional milk and dairy products. In: **Functional Foods - Biochemical and Processing Aspects**, MAZZA, G. (Ed.), p.357-380. Technomic Publishing Co., Inc.; Lancaster, 1998.
- KATIYAR, S.K., MUKHTAR, H. Tea in chemoprevention of cancer: epidemiological and experimental studies. **International Journal of Oncology**, **8**:221-238, 1996.
- KITTS, D.D. An evaluation of the multiple effects of the antioxidant vitamins. **Trends in Food Science and Technology**, **8**:198-203, 1997.
- KLUPSCH, H.J. Man and microflora. **South Africa Dairy Technology**, **17**:153-156, 1985.
- KRINSKY, N.I. Effects of carotenoids in cellular and animal systems. **Journal of Clinical Nutrition**, **53**(Suppl.):238S-246S, 1991.
- KUENZING, W., CHAN, J., NORKUS, E. Caffeic acid and ferulic acid as blockers of nitrosamine formation. **Carcinogenesis**, **5**:309-314, 1984.
- LAM, L.K.T., LY, Y., HASEGAWA, S. Effects of citrus limonoids on glutathione S-transferase activity in mice. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, **37**:878-880, 1989.
- LEE, Y.K., SALMINEN, S. The coming age of probiotics. **Trends in Food Science and Technology**, **6**:241-244, 1995.
- LIN, X.Y., LIU, J.Z., MILNER, J.A. Dietary garlic powder suppresses the in vivo formation of DNA adducts induced by N-nitroso compounds in liver and mammary tissue. **Federation of American Societies for Experimental Biology Journal (FASEBJ)**, **6**:A1392, 1992.
- LINKO, Y.Y., HAYAKAWA, K. Docosahexaenoic acid: a valuable nutraceutical? **Trends in Food Science and Technology**, **7**:59-63, 1996.
- LIU, J.Z., LIN, R.I., MILNER, J.A. Inhibition of 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene induced mammary tumors and DNA adducts by garlic powder. **Carcinogenesis**, **13**:1847-1851, 1992.
- LIU, L., CASTONGUAY, A. Inhibition of the metabolism and genotoxicity of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in rat hepatocytes by (+) -catcechin. **Carcinogenesis**, **12**:1203-1208, 1991.
- MAAS, J.I., STONER, G.D. Ellagic acid, an anticarcinogen in fruits, especially strawberries: A review. **Horticultural Sciences**, **26**:10-14, 1991.
- MANDEL, S., STONER, G.D. Inhibition of N-nitrosobenzyl - methylamine - induced esophageal tumorigenesis by ellagic acid. **Carcinogenesis**, **11**:55-61, 1990.
- MASCIO, P.D., MURPHY, M.E., SIES, H. Antioxidant defense systems: Role of carotenoids, tocopherols, and thiols. **American Journal of Clinical Nutrition**, **53**:194S-200S, 1991.
- MAYNE, S.T. β -carotene, carotenoids and disease prevention in humans. **Federation of Animal Societies for Experimental Biology Journal (FASEBJ)**, **10**:690-701, 1996.
- MAYNE, S.T., HANDELMAN, G.J., BEECHER, G. β -carotene and lung cancer promotion in heavy smokers - A plausible relationship. **Journal National Cancer Institute**, **88**:1513-1515, 1996.
- MAZUR, W.M., DUKE, J.A., WÄHÄLÄ, K., RASKU, S., ADLERCREUTZ, H. Isoflavonoids and lignans in legumes: Nutritional and health aspects in humans. **Nutritional Biochemistry**, **9**:193-200, 1998.

- MAZZA, G. (Ed.) **Functional foods - biochemical and processing aspects**. Technomic Publishing Co., Inc., 1998, Lancaster, 460p.
- MAZZA, G. (Ed.) Anthocyanins in edible plant parts: a qualitative and quantitative assessment; **Antioxidant methodology in vivo and in vitro concepts**, Champaign, IL, AOCS Press, 1997, p.119-140.
- Mc DONOUGH, F.E., HITCHINS, A.D., WONG, N.P. Effects of yougurt and freeze-dried yougurt on growth stimulation of rats. **Journal of Food Science**, **47**:1463-1465, 1982.
- Mc INTOSH, G.H., REGESTER, G.O., LE LEU, R., ROYLE, P.J., SMITHERS, G.W. Dairy proteins protect against dimethylhydrazine induced intestinal cancers in rats. **Journal of Nutrition**, **125**:809-816, 1995.
- MEISEL, H., SCHLIMME, E. Milk proteins: precursors of bioactive peptides in milkproteins. **Trends in Food Science and Technology**, **8**:41-43, 1990.
- METCHNIKOFF, E. **The Prolongation of Life**. G. Putnam & Sons, New York, 1908.
- NAGASAWA, H. *et al.* Effect of lycopene on spontaneous mammary tumor development in SHN virgin mice. **Anticancer Research**, **16**:127-132, 1995.
- NAKAGAWA, K., FUJIMOTO, K., MIYAZAWA, T. β -carotene as a high potency antioxidant to prevent the formation of phospholipids hydroperoxides in red blood cells of mice. **Biochemistry Biophysics Acta**, **1299**:110-116, 1996.
- NATIONAL INSTITUTE OF NUTRITION. Nutraceuticals - towards consumer and market health. **Rapport**, **11**:4-5, 1996.
- PERDIGÓN, G., VALDEZ, J.C., RACHID, M. Antitumor activity of yougurt: study of possible immune mechanisms. **Journal of Dairy Research**, **65**:129-138, 1998.
- REILLY, C. Functional foods - a challenge for consumers. **Trends in Food Science and Technology**, **5**(4):121-123, 1994.
- RENAUD, D., de LORGERIL, M. Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease, **Lancet**, **339**:1523-1526, 1992.
- ROBERFROID, M.B. Probiotics and synbiotics, concepts and overview of nutritional properties. IFT Annual Meeting, Orlando, FL, 1997, p.73-2.
- RÖSSNER, S. Dietary fibre in the prevention and treatment of obesity. In: **Dietary Fibre - A Component of Food**. SCHWEIZER, T.F., EDWARDS, C.A. (Eds.), Springer Verlag, N.Y., 1992, p.265-277.
- SAVAGE, D.C. Interaction between the host and its microbes. In: **Microbial Ecology of the Gut**. CLARK, R.T.J., BAUCHOP, T. Academic Press, New York, 1977, p.277-310.
- SCHWEIZER, T.F., EDWARDS, C.A. (Eds.). **Dietary fibre - A Component of Food: Nutritional function in health and disease**. Springer Verlag, London, N.Y., 1992, 354p.
- SEIGI, M. The gruel as a possible factor for cancer of the esophagus. **Gann**, **66**:199-202, 1975.
- SERAFINI, M., GHISELLI, A., FERROHUZZI, A. *In vivo* antioxidant effect of green and black tea in man. **European Journal of Clinical Nutrition**, **50**:28-32, 1996.
- SETCHELL, K.D.R. Effects of lignans and other dietary estrogens. In: **Dietary Fiber in Health and Disease**. KRICHEVSKY, D., BONFIELD, C. (Eds.), Eagon Press, USA, 1995, p.294-304.
- SGARBIERI, V.C. Food proteins and peptides presenting specific protection to human health (A review). In: **Food for Health in the Pacific Rim**; Eds: J. R. WHITAKER, N. F. SHOLMAKER, R. P. SINGH. Food Nutrion Press, Inc., Trumbull, 1999, p.335-352.
- SGARBIERI, V.C. **Proteínas em Alimentos Protéicos - Propriedades, degradações, modificações**. Editora Livraria Varela, São Paulo, 1996, 517p.
- SHAHIDI, F. Functional seafood lipids and proteins. In **Functional Foods - Biochemical e Processing Aspects**. MAZZA, G. (Ed.) p.381-401, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster, 1998.
- SHI, S.T., WANG, Z.Y., SMITH, T.J., HONG, J.Y., CHEN, W.F., HO, C.T., YANG, C.S. Effects of green tea and black tea on 4-(methylnitrosamino)-1(3-pyridyl)-1-butanone bioactivation, DNA methylation, and lung tumorigenesis in A/J mice. **Cancer Research**, **54**:4641, 1994.
- SHUTZ, T.D., HOWIE, B.J. In vitro binding of steroid hormones by natural and purified fibers. **Nutrition and Cancer**, **8**:141-147, 1986.
- SIMOPOULOS, A.P. Fatty acids. In: **Functional Foods**. GOLDBERG, I. (Ed.), cap. 16, p.355-392, 1994.
- SOUSA, R.L., MARLETTA, M.A. Inhibition of cytochrome P₄₅₀ activity in rat liver microsomes by the naturally-occurring flavonoid, quercetin. **Archives Biochemistry and Biophysics**, **240**:345-347, 1985.
- STEPHEN, A.M. Nutraceuticals - the way forward. **Journal of Nutraceuticals. Functional and Medical Foods**, **1**:103, 1996.
- STEPHEN, A.M. Regulatory aspects of functional products. In: **Functional Foods - Biochemical and Processing Aspects**. MAZZA G. (Ed.), Technomic Publishing Co. Ltd., Lancaster, 1988, p.403-437.
- ST. LÉGER, A.S., COCHRANE, A.L., MOORE, F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. **Lancet**, **327**:1017-1020, 1979.
- SUMIYOSHI, H., WARGOVICH, M.J. Chemoprevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in mice by natural occurring organosulfur compounds. **Cancer Research**, **50**:5084-5087, 1990.
- SURONO, I.S., HOSONO, A. Antimutagenicity of milk cultured with latic acid bacteria from Dedih against mutagenic Terasi. **Milchwissenschaft**, **51**:493-497, 1996.
- THEBAUDIN, J.Y., LEFEBURE, A.C., HARRINGTON, M., BOURGEOIS, C.M. Dietary fibres: nutritional and technological interest. **Trends in Food Science & Technology**, **8**:41-48, 1997.
- TIJBURG, L.B.M., MATTERN, T., FOLTS, J.D., WEISGERBER, U.M., KATAN, M.B. Tea flavonoids and cardiovascular diseases: A review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, **37**:771-785, 1997.
- TRUSWELL, A.S., BEYNEN, A.C. Dietary fibre and plasma lipids: potential for prevention and treatment of hyperlipidaemias. In: **Dietary Fibre - A Component of Food**. SCHWEIZER, T.F., EDWARDS, C.A. (Eds.), Springer Verlag, N.Y., 1992, p.295-332.
- VAN POPPEL, G. Carotenoids and cancer: An update with emphasis on human intervention studies. **European Journal of Cancer**, **29A**(9):1335-1344, 1993.
- VAN POPPEL, G., GOLDBOHN, A. Epidemiologic evidence for β -carotene and cancer prevention. **American Journal of Clinical Nutrition**, **62**(Suppl.):1393S-1402S, 1995.

- VAN RAAJ, J.M.A., KATAN, M.B., HAUTUAST, J.G.A.J., HERMUS, R.J.J. Effect of casein versus soy protein diets on serum cholesterol and lipoproteins in young healthy volunteers. **American Journal of Clinical Nutrition**, **34**:1261-1271, 1981.
- WANG, Z.Y., HUANG, M.T., FERRARO, T., WONG, C.O., LOU, W.R., REUHL, K., IATROPOULOS, M., YANG, C.S., CONNEY, A.H. Inhibitory effect of green tea in the drinking water on tumorigenesis by ultraviolet light and 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in the skin of SKH-1 mice. **Cancer Research**, **52**:1162, 1992.
- WARGOVICH, M.J., WOODS, C., ENG, V.W.S., STEPHENS, L.C., GRAY, K. Chemoprevention of nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal cancer in rats by the triether, diallyl sulfide. **Cancer Research**, **48**:6872-6875, 1988.
- WATTENBERG, L.W. Inhibition of carcinogenesis by minor dietary constituents. **Cancer Research**, **52**:2085S-2091S, 1992.
- WATTENBERG, L.W. Inhibition of neoplasia by minor dietary constituents. **Cancer Research**, **43**:2448S-2453S, 1983.
- WEBER, P.C., LEA, F.A. Cardiovascular effects of ω 3 fatty acids. Atherosclerosis risk factor modification by ω 3 fatty acids. **In: Health effects of ω 3 polyunsaturated fatty acids in seafoods**, vol. 66, SIMOPOULOS, A.P., KIFFER, R.R., MARTIN, R.E., BARLOW, S.M. (Eds.), p.218-232, Basel: Karger, 1991.
- WIDHALM, K. Effects of diets on serum cholesterol lipids and lipoproteins in hypercholesterolemic children, **In: Nutritional Effects of Cholesterol Metabolism**. A. C. Beyen (Ed), Transmondial Voorhuzen, p.133-140, 1986.
- WHITTEN, P.L., NAFTOLIN, F. Dietary estrogens - a biologically active background for estrongen action. **In: New Biology of Steroid Hormones**. HACHBERG, R.B., NAFTOLIN, F. (Eds.), p.155-167, Raven Press, N.Y., 1991.
- WRICK, K.L. Functional foods: cereal products at the food-drug interface. **Cereal Foods World**, **38**(4):205-214, 1993.
- YANG, C.S., WANG, Z.Y. Tea and cancer. **Journal of National Cancer Institute**, **85**:1038, 1993.
- ZIEGLER, R.G., MAYNE, S.T., SWANSON, C.A. Nutrition and lung cancer. **Cancer Causes Control**, **7**:157-177, 1996.