

La prevención del cáncer y la confusión química ambiental

Bruce Ames y Lois Swirsky Gold

El comienzo de un nuevo milenio parece ser una buena época para desafiar algunas de las antiguas ideas acerca de las causas y la prevención del cáncer que, a nuestro entender, son improbables, poseen poco fundamento y deberían ser dejadas atrás. En este capítulo resumimos datos que provienen de 15 años de trabajo, planteando 5 temas relacionados con toxicología, nutrición, salud pública y la política de regulación gubernamental:

1. *No existe una epidemia de cáncer a no ser la provocada por el cigarrillo*
2. *La dosis hace al veneno.* La mitad de los compuestos químicos que se analizaron, ya sea naturales o sintéticos, provoca cáncer en las pruebas de altas dosis realizadas sobre roedores. La evidencia sugiere que esta alta tasa se debe esencialmente a los efectos que son exclusivos de las dosis altas. Los resultados de estas pruebas de altas dosis se han usado para regular las exposiciones humanas a bajas dosis, pero dichos resultados no son muy relevantes.
3. *Hasta Rachel Carson estaba compuesta por sustancias químicas: Compuestos químicos naturales vs. Compuestos químicos sintéticos.* La exposición humana a agentes naturales que resultan cancerígenos para roedores es ubicua y minimiza la exposición del público en general a los agentes sintéticos carcinógenos para roedores.
4. *Errores de omisión.* Las principales causas del cáncer (más allá del cigarrillo) no es la exposición a compuestos químicos exógenos que provocan cáncer en pruebas de altas dosis; por el contrario, las principales causas son desajustes en la dieta, factores hormonales, infección e inflamación, y factores genéticos. La insuficiencia de muchas vitaminas y minerales, cosa prevenible por medio de suplementos, provoca daños en el ADN por medio de un mecanismo similar a la radiación.
5. *Daño por confusión: regulación de los bajos riesgos hipotéticos.* La política de regulación pone un énfasis injustificado en reducir las exposiciones en niveles bajos a compuestos

químicos sintéticos. Asignar grandes sumas de dinero a pequeños riesgos hipotéticos puede dañar la salud pública, al estar desviando recursos y distraendo al público de los principales riesgos.

La dosis hace al veneno

La regla principal en toxicología es que “la dosis hace el veneno.” A cierto nivel, todo producto químico se torna tóxico, pero hay niveles seguros debajo de dicha marca.

En contraste con esa regla, en la década del '70 se desarrolló un consenso científico que aseveraba que deberíamos tratar a los carcinógenos en forma diferente, que debíamos asumir que aún las bajas dosis podrían provocar cáncer, aunque careciéramos de los métodos para medir los efectos de los agentes carcinógenos en niveles bajos. En gran parte, dicho supuesto se basaba en la idea que los agentes mutagénicos – agentes químicos que provocan cambios en el ADN – son agentes carcinógenos, y que el riesgo de mutaciones estaba directamente relacionado con la cantidad de agentes mutagénicos introducidos en una célula. También se asumía que (1) solamente una pequeña proporción de agentes químicos tendrían potencial cancerígeno, (2) probar una alta dosis no produciría un efecto cancerígeno exclusivo de la dosis alta, y (3) los agentes carcinógenos probablemente serían compuestos químicos industriales sintéticos. Al ingresar al nuevo siglo, es hora de tomar en cuenta la información que indica que estos tres supuestos son incorrectos.

Las leyes y regulaciones referentes a los compuestos químicos sintéticos fueron promovidas por la tan publicitada “epidemia de cáncer,” que supuestamente provenía de las exposiciones a dichos compuestos químicos. De hecho, actualmente no hay, ni nunca ha habido, una epidemia de cáncer, y la mortalidad a causa del cáncer, excluyendo la mortalidad a causa del cáncer de pulmón, ha disminuido un 19 por ciento desde 1950.¹ Alrededor de 1990, la mortalidad por cáncer de pulmón comenzó a decaer debido a la disminución de las tasas de fumadores, y dicha

Tabla 1 **Proporción de químicos probados clasificados como carcinógenos**

Químicos probados en ratas y en ratones ^a	
Químicos en el CPDB	350/590 (59 por ciento)
Químicos que aparecen naturalmente en el CPDB	79/139 (57 por ciento)
Químicos sintéticos en el CPDB	271/451 (60 por ciento)
Químicos probados en ratas y/o ratones	
Químicos en el CPDB	702/1348 (52 por ciento)
Pesticidas naturales en el CPDB	38/72 (53 por ciento)
Toxinas molde en el CPDB	14/23 (61 por ciento)
Químicos del café tostado en el CPDB	21/30 (70 por ciento)
Pesticidas comerciales	79/194 (41 por ciento)
Químicos negativos reevaluados de Innes ^b	
Referencia del Escritorio del Médico (REM): drogas informadas con pruebas de cáncer ^c	14/34 (50 por ciento) 117/241 (49 por ciento)
BASE DE DATOS DE LA FDA DE PRESENTACIONES DE DROGAS ^d	
	125/282 (44 por ciento)

a L. S. Gold and E. Zeiger, eds., *Handbook of Carcinogenic Potency and Genotoxicity Databases* (Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1997), <http://potency.berkeley.edu/crcbook.html> (Gold and Zeiger, *Handbook of Carcinogenic Potency*).

b J. R. M. Innes et al., "1969 Tested 120 Chemicals for Carcinogenicity," *Journal of the National Cancer Institute* 42 (1969): 1110–14. Informaron que solo once de los químicos eran cancerígenos y esa observación fue importante para tener la idea de que sólo una pequeña proporción, digamos 10 por ciento, de todos los químicos son carcinógenos. A la fecha, la mitad de los químicos negativos en el estudio Innes, al ser vueltas a probar resultaron ser carcinógenas.

c T. S. Davies and A. Monro, "Marketed Human Pharmaceuticals Reported to be Tumorigenic in Rodents," *J. Am. Coll. Toxicol.* 14 (1995): 90–107.

d J. Contrera, A. Jacobs, and J. DeGeorge, "Carcinogenicity Testing and the Evaluation of Regulatory Requirements for Pharmaceuticals," *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 25 (1997): 130–45.

Fuente: Carcinogenic Potency Database (<http://potency.berkeley.edu>)

tendencia muy probablemente continúe. A pesar de la falta de evidencia que indicara que hubiera una epidemia de cáncer, la "epidemia" ha dejado un legado de larga duración – un foco de regulación sobre los compuestos químicos sintéticos.

Alrededor de 50 por ciento de los compuestos químicos, ya sean naturales o sintéticos, que se examinaron en pruebas estándar de altas dosis sobre animales son carcinógenos para roedores. (Tabla 1).² ¿Qué explica el alto porcentaje? En las pruebas estándar de cáncer, se les da a los roedores durante toda su vida una dosis casi tóxica de la sustancia a examinar, la dosis máxima tolerada (DMT), para maximizar la posibilidad de detectar cualquier carcinogenicidad. Cada vez hay más evidencia de que lo que contribuye a la aparición de cáncer en estas pruebas es la división celular provocada por altas dosis, y no el producto químico en sí.³

Las altas dosis pueden causar un daño crónico en los tejidos, como la muerte celular y la consecuente división crónica de las

células vecinas, que de otra manera no ocurriría. La división celular es un factor de riesgo de cáncer porque hay alguna probabilidad de que se producirá una mutación cada vez que el ADN se replica, y algunas de esas mutaciones pueden conducir al cáncer. Una alta proporción (41 por ciento) de los compuestos químicos que son carcinógenos en las pruebas sobre roedores no son mutagénicos, y su carcinogenicidad puede ser el resultado de la matanza de células y su consecuente división en las altas dosis examinadas. Dicha división celular incrementada no ocurre en los niveles bajos de compuestos químicos a los que comúnmente se ven expuestos los seres humanos.

Los defensores de las pruebas sobre roedores expresan que la alta tasa de exámenes positivos resulta de la selección de los compuestos químicos más sospechosos, cosa que es probable debido al alto costo de las pruebas de cáncer en tiempo y dinero, lo que hace prudente examinar a los compuestos sospechosos. Un argumento en contra de esa selección parcial es la alta tasa de pruebas positivas para drogas (Tabla 1) ya que el desarrollo de drogas se inclina por los químicos no mutagénicos o que no se espera que sean cancerígenos.⁴ Un segundo argumento contra esa selección tendenciosa es que el conocimiento necesario para predecir la carcinogenicidad en las pruebas sobre roedores es altamente imperfecto, aún hoy en día, cuando ya se han producido durante décadas resultados de pruebas en las que basar predicciones. Por ejemplo, en 1990 hubo un gran desacuerdo entre los expertos con relación a cuáles son los compuestos químicos que serían carcinógenos cuando fueran examinados por el Programa Nacional de Toxicología.⁵ Asimismo, si el criterio primario de selección de compuestos químicos a examinar fuera la sospecha de carcinogenicidad, la selección se concentraría en los mutagénicos (80 por ciento son carcinógenos comparados con 50 por ciento en no-mutagénicos.) De hecho, una mayoría de los compuestos químicos examinados, el 55 por ciento, son no-mutagénicos.

Parece probable que una gran proporción de todos los compuestos químicos, ya sea sintéticos o naturales, sería "carcinógena" si se administrara en bioensayos estándar sobre roedores en la DMT, principalmente por los efectos de las altas dosis en la muerte y división celular y en el daño y reparación del ADN.⁶ Sin poseer datos adicionales sobre cómo un compuesto químico produce cáncer, la interpretación de un resultado positivo en un bioensayo sobre roedores es muy poco certera. La inducción de cáncer podría ser el resultado de las altas dosis probadas, y puede carecer de valor predictivo acerca de lo que podría ocurrir con dosis menores.

Los procesos de mutagenicidad y carcinogenicidad son

complicados a causa de muchos factores que son dosis-dependientes.⁷ Por ejemplo, las células normales contienen un nivel apreciable de lesiones del ADN, y contienen encimas que reparan las lesiones con un alto grado de eficiencia.⁸ La cantidad de dichas lesiones se incrementa en tejidos que están dañados por altas dosis de compuestos químicos⁹ y puede llegar a superar la capacidad de las encimas reparadoras. Los niveles de compuestos químicos a los que los seres humanos están expuestos a través de la contaminación del agua o los residuos de pesticidas sintéticos sobre la comida son muy inferiores, y no son suficientes para incrementar la cantidad de lesiones del ADN de forma perceptible, y puede llegar a presentar o bien ningún riesgo de cáncer o un riesgo mínimo.

Las entidades de regulación no consideran las grandes incertidumbres al extrapolar los efectos observados en pruebas a altas dosis sobre roedores, a las predicciones de los posibles efectos sobre seres humanos en dosis muy inferiores. Por el contrario, asumen que los efectos son directamente proporcionales a la dosis – que hay una relación lineal entre dosis y cáncer. Dichas entidades calculan la “dosis virtualmente segura” (VSD, por sus siglas en inglés), que corresponde a un riesgo máximo e hipotético de un cáncer adicional en un millón de personas expuestas, y fijan la VSD como el nivel aceptable de exposición. Siendo las altas dosis de no-mutagénicos la causa de carcinogenicidad en los bioensayos sobre roedores, el modelo lineal resulta inapropiado.¹⁰ La linealidad de la respuesta a la dosis parece poco probable en cualquier caso, aún para compuestos químicos que son mutagénicos, por la capacidad de inducción de las numerosas encimas defensoras que se encargan de los miles de compuestos químicos exógenos con los que nos encontramos en nuestras dietas (ver más abajo), y nos protegen del mundo natural de agentes mutagénicos así como también de pequeñas cantidades de compuestos químicos sintéticos.¹¹

Las entidades de regulación se están inclinando por procedimientos que tomen en cuenta la no-linealidad y cuestiones acerca de los mecanismos de carcinogenicidad; por ejemplo, la Agencia Estadounidense de Protección Ambiental (U.S. Environmental Protection Agency – EPA) concluyó que el cloroformo (subproducto desinfectante derivado de agua con cloro) no tenía probabilidad de ser cancerígeno para los seres humanos, a menos que las exposiciones fueran lo suficientemente altas como para causar toxicidad celular y una incrementada división celular. Los niveles de cloroformo en el agua potable son bajos, y no producen dichos efectos.¹²

Hasta Rachel Carson estaba compuesta por sustancias químicas: químicos naturales vs. químicos sintéticos.

Alrededor del 99,9 por ciento de los compuestos químicos que ingieren los seres humanos son naturales, y las cantidades de residuos de pesticidas sintéticos sobre las comidas son insignificantes comparadas con la cantidad de pesticidas naturales que siempre están en nuestras dietas por los vegetales que comemos.¹³ De todos los pesticidas que se encuentran en las dietas de los seres humanos, el 99,9 por ciento se trata de químicos naturales producidos por las plantas para defenderse de hongos, insectos y otros animales depredadores. Existe una gran variedad de pesticidas naturales, ya que cada planta produce un conjunto diferente de dichos químicos.

Hemos estimado que, en promedio, los norteamericanos ingieren aproximadamente entre 5.000 y 10.000 pesticidas naturales diferentes y sus derivados. Cada día, el estadounidense promedio consume alrededor de 1.500 miligramos (mg= 1/1000 parte de un gramo) de pesticidas naturales, lo que equivale a 10.000 veces más que los 0,09 mg de residuos de pesticidas sintéticos que consumen.¹⁴

Solamente se ha probado la carcinogenicidad en una pequeña proporción de pesticidas naturales, pero 38 de los 72 que fueron examinados son carcinogénicos en roedores. Tal como lo muestra la Tabla 2, los pesticidas que surgen naturalmente y que son carcinógenos en roedores son ubicuos en frutas, vegetales, hierbas y especias comunes. La amplia distribución de dichos componentes químicos implica que no existe dieta que pueda estar libre de químicos que resulten carcinogénicos en roedores.

Cada día el estadounidense promedio come alrededor de 2.000 mg de material quemado, producido normalmente al cocinar. Ese material quemado, contiene muchos agentes carcinógenos y mutagénicos, sobrepasando, una vez más, los 0,09 mg de los 200 componentes químicos sintéticos, principalmente pesticidas sintéticos, clasificados como carcinógenos en roedores, que se ingieren a diario.

Los compuestos químicos naturales que son conocidos carcinógenos que se encuentran en una simple taza de café son equivalentes en peso a un año de ingestión de residuos de pesticidas sintéticos que son carcinógenos en roedores. Esto es así, aunque sólo 3 por ciento de los componentes químicos naturales presentes en el café hayan sido adecuadamente evaluados para medir su carcinogenicidad (Tabla 3). Esto no

Tabla 2 **Carcinogenicidad de los pesticidas naturales probados en roedores**

Ocurrencia: *Los pesticidas naturales que son carcinogénicos en roedores aparecen en:* ajeno, pimienta, anís, manzana, albaricoque, banana, albahaca, remolacha, brócoli, repollito de Bruselas, repollo, melón, alcaravea, cardamomo, zanahoria, coliflor, apio, cereza, pimienta, chocolate, canela, citronella, clavos de olor, café, acelga, té de hierba comfrey, maíz, cilantro, pasas de Corinto, eneldo, berenjena, endibia, hinojo, ajo, toronja, uvas, guayaba, miel, melón honeydew, rábano picante, col, limón, lentejas, lechuga, regaliz, lima, macia, mango, mejorana, menta, hongos, mostaza, nuez moscada, cebolla, naranja, orégano, pimentón, perejil, pastinaca, melocotón, pera, guisantes, pimienta negra, piña, ciruela, patata, rábano, frambuesas, ruibarbo, romero, nabo sueco, salvia, picante, semillas de sésamo, soja, anís estrella, estragón, té, tomillo, tomate, cúrcuma, y nabo.

Carcinógenos y no-carcinógenos entre los Pesticidas Naturales Probados:

Carcinógenos n=38	Acetaldehído metilformahidrazona, alil isotiosianato, arecolina.HCl, benzaldehído, bencil-acetato, acido cafeico, capsaicina, catecol, clivorina, cuomarina, crotonaldehído, 3,4-dihidracuomarina, estragole, etil acrilato, ácido N2-L-glutamil-hidrazino benzoico, hexanal-metil-formilhidracina, ácido hidrazinobenzoico.HCl, hidroquinona, 1-hidroxiantraquinona, lasiocarpa, d-limoneno, 3-metoxicatecol, 8-metoxisoraleno, n-metil-folmilhidracina, a-metil bencil alcohol, 3-metil-butanal, metilformilhidrazona, 4-metilcatecol, metileugenol, metilhidracina, monocrotalina, pental metil formilhidrazona, petasitenina, quercetina, reserpina, safrola, serquiquina, 3,4metilendioxifenol, simfitina.
No-carcinógenos n=34	Antropina, enol, bencil isotiocianato, bencil tiocianato, difenilo, d-carvona, codeína, deserpidina, disodio glicirhincinato, sulfato de efedrina, epigalocatecina, eucaliptol, eugenol, ácido gálico, geranil acetato, β-N-[β-/(+) glutamil]-4-hidroximetilfenilhidrazona, ácido gliciretínico, ácido p hidracinobenzoico, isosafrola, kaempferol, d1-mentol, nicotina, norharman, fenetil isotiocianato, pilocarpina, piperidina, ácido protocateico, rotenona, sulfato de rutin, benzoato de socio, ácido tánico, 1-trans-δ ⁹ -tetrahidrocanabinol, oleoresina tumoral, vimblastina.

Fuente: Carcinogenic Potency Database (<http://potency.berkeley.edu>); Gold and Zeiger, *Handbook of Carcinogenic Potency*.

quiere decir que el café o los pesticidas naturales sean peligrosos, sino que es necesario revisar los supuestos de las pruebas de cáncer con altas dosis en animales para evaluar el riesgo de las bajas dosis sobre seres humanos.

Jerarquizar los riesgos

Cuando se determinan las prioridades de investigación y la regulación, puede ser de gran ayuda tener una amplia perspectiva de la gran cantidad de compuestos químicos a los que están expuestos los seres humanos. Las pruebas de cáncer realizadas en roedores nos brindan poca información acerca de cómo un compuesto químico provoca cáncer, o acerca del riesgo de bajas dosis. La suposición de que los químicos sintéticos son riesgosos ha llevado a una inclinación de las pruebas, y dichos

Tabla 3 **Carcinógenos para roedores en los agentes químicos naturales presentes en el café tostado**

Carcinógenos: n=21	Acetaldehído, benzaldehído, benceno, benzofurano, benzo(a) pireno, ácido cafeico, catecol, 1,2,5,6-dibenzantraceno, etanol, etilbenceno, formaldehído, furano, furfural, peróxido de hidrógeno, hidroquinona, isopreno, limoneno, 4-metilcatecol, estireno, tolueno, xileno.
No-Carcinógenos: n=8	Acroleína, difenilo, colina, eugenol, nicotinamida, ácido nicotínico, fenol, piperidina.
Incierto:	Cafeína
Aún sin probar:	~1,000 químicos

Fuente: Carcinogenic Potency Database (<http://potency.berkeley.edu>); Gold and Zeiger, *Handbook of Carcinogenic Potency*.

compuestos químicos suman el 76 por ciento (451 de 590) de los químicos que se evalúan crónicamente ya sea en ratas como en ratones (Tabla 1). El reino de los compuestos químicos naturales nunca ha sido evaluado sistemáticamente.

Una estrategia razonable para utilizar la información disponible sobre el potencial carcinógeno es construir un índice para comparar y jerarquizar los posibles riesgos carcinogénicos de una amplia variedad de compuestos químicos a niveles a los que los seres humanos están comúnmente expuestos, y luego concentrar la investigación y los esfuerzos de regulación en los compuestos que se encuentran primeros en la lista.¹⁵

A pesar de que no se puede indicar cuál de las exposiciones a compuestos químicos que han sido listadas puede llegar a tener menor o mayor importancia en el cáncer humano, no es prudente concentrar la atención en los riesgos que se encuentran al final de la lista si la misma metodología identifica gran cantidad de exposiciones humanas que presentan riesgos mucho más altos. Nuestros listados de jerarquizaciones se basan en el índice de exposición humana/potencia en roedores (HERP, por sus siglas en inglés), que es la proporción entre la exposición promedio de un ser humano a un compuesto químico y la dosis que causó cáncer en el 50 por ciento de los roedores que fueron expuestos.

En general, nuestros análisis han demostrado que los valores HERP para algunas de las exposiciones más altas que han venido sufriendo históricamente los seres humanos en el lugar de trabajo – al butadieno y al tetracloroetileno- y a algunos fármacos– clofibrato- se encuentran en posiciones altas de la lista, y que hay un antecedente enorme de carcinógenos en roedores que ocurren naturalmente en las porciones típicas de la comida común y corriente. Los antecedentes de las exposiciones naturales ponen en duda la importancia relativa de las exposiciones de bajas dosis a los residuos de compuestos químicos sintéticos, como ser los pesticidas. (Un comité del

Consejo Nacional de Investigación de la Academia Nacional de Ciencias llegó a conclusiones similares acerca de los químicos naturales vs. químicos sintéticos en la dieta, y llamó a seguir investigando sobre los compuestos químicos naturales.¹⁶⁾

Los posibles riesgos carcinogénicos de los pesticidas sintéticos son mínimos comparados con el antecedente de los pesticidas naturales, aunque ninguno de los dos puede presentar un riesgo en las bajas dosis que se consumen. El análisis también indica que mucha de la comida común y corriente no pasaría los criterios de regulación que se emplean para compuestos químicos sintéticos. Hay que tener precaución al sacar conclusiones sobre la aparición en la dieta de compuestos químicos que son carcinógenos en roedores. Dichas exposiciones en la dieta no tienen, necesariamente, mucha relevancia para el cáncer humano. Los datos sugieren que resulta necesario reevaluar la utilidad de las evaluaciones de cáncer realizadas sobre animales para proteger al público de riesgos mínimos e hipotéticos, sin entender cómo es que el compuesto químico provoca un tumor.

Las defensas celulares contra los químicos carcinógenos funcionan contra los compuestos químicos naturales y sintéticos

A menudo se asume que, como los compuestos químicos naturales forman parte de la historia de la evolución humana, mientras que los compuestos químicos sintéticos son recientes, los mecanismos que evolucionaron en los animales para que éstos puedan soportar la toxicidad de los compuestos químicos naturales no van a poder protegerlos contra los compuestos químicos sintéticos. Este supuesto es erróneo por diversos motivos.

1. Por lo general, las defensas humanas para mantener alejados a los efectos de las exposiciones a toxinas son generales, dirigidas hacia clases de compuestos químicos similares en lugar de ser a medida para compuestos químicos específicos, y estas defensas trabajan tanto contra compuestos químicos naturales como contra compuestos químicos sintéticos.¹⁷ Un ejemplo de las defensas generales es el recambio continuo de las células que están expuestas a toxinas. Las capas superficiales de la boca, el esófago, el estómago, el intestino, el colon, la piel y los pulmones se desechan de vez en cuando; las enzimas reparan el daño causado al ADN, sin importar el origen del

daño. Las enzimas de desintoxicación del hígado y de otros órganos generalmente reaccionan con clases de compuestos químicos, y no con compuestos químicos individuales.

Los mecanismos generales de defensa evolucionan tanto en los animales como en los seres humanos, que comen plantas y se enfrentan con un conjunto diverso y cambiante de toxinas vegetales, en un entorno también cambiante. Un herbívoro que sólo tuviera defensas contra un grupo específico de toxinas estaría en gran desventaja al intentar obtener comida nueva cuando la comida preferida se tornara escasa o cuando las plantas desarrollaran nuevas defensas químicas contra sus depredadores.

2. Aún muchas de las toxinas naturales que han estado presentes a través de toda la historia evolutiva de los vertebrados, provocan cáncer en éstos. Se ha demostrado que las toxinas del moho, como ser la aflatoxina, provocan cáncer en roedores (Tabla 1) y otras especies, incluso en seres humanos. Muchos elementos comunes son carcinógenos para los seres humanos en altas dosis – por ejemplo, las sales de cadmio, berilio, níquel, cromo y arsénico, a pesar de haber estado presentes a lo largo de la evolución. Además, los estudios epidemiológicos de diversas partes del mundo muestran que ciertas sustancias naturales que se ingieren pueden presentar riesgos carcinogénicos para los seres humanos. El arsénico que aparece naturalmente en el agua potable provoca cáncer de pulmón, vejiga y piel,¹⁸ y masticar nuez de betel con tabaco provoca cáncer de la cavidad oral.
3. Los seres humanos no han tenido tiempo de desarrollar una “armonía tóxica” con todos los vegetales que están en su dieta. La dieta humana ha cambiado notablemente en los últimos miles de años. De hecho, muy pocas de las plantas que los seres humanos comen hoy en día, como el café, el cacao, el té, la papa, el tomate, el choclo, la palta, el mango, las aceitunas y el kiwi, hubieran estado presentes en la dieta de un cazador o un recolector. La selección natural trabaja en forma demasiado lenta para que los seres humanos desarrollen una resistencia específica a las toxinas alimentarias de esas plantas introducidas recientemente.
4. A menudo se considera al DDT como el pesticida sintético típicamente peligroso porque se concentra en los tejidos adiposos y se aloja por años. El DDT, el primer pesticida sintético, erradicó la malaria en muchas partes del mundo, incluso en Estados Unidos. Fue efectivo contra muchos transmisores de enfermedades, como ser mosquitos,

moscas tsetse, piojos, garrapatas y pulgas, y contra muchas plagas que ponían en peligro a las cosechas. El DDT incrementó significativamente el abastecimiento y redujo los costos de la comida, logrando, de esta forma, que la comida fresca y nutritiva se hiciera accesible a los pobres. El DDT también tenía una baja toxicidad en seres humanos, y ayudó a prevenir millones de muertes a causa de la malaria.¹⁹

No existe ninguna evidencia epidemiológica convincente,²⁰ ni demasiada admisibilidad toxicológica, que indique que los niveles de DDT que normalmente se encuentran en el medio ambiente o en los tejidos humanos puedan contribuir a provocar cáncer. Hubo dos propiedades químicas del DDT que hicieron que la atención se concentrara en él. Una vez ingerido, el DDT se aloja en tejidos adiposos, y el DDT que se encuentra en un insecto, cuando a este último lo ingiere un ave pequeña, se concentrará y se almacenará en la grasa del ave. Si un ave más grande, como un águila, se come al ave pequeña, estará ingiriendo el DDT concentrado, y cada comida adicional de una presa que contiene DDT incrementará la concentración. Los componentes del cloro (sustitutos) del DDT lo hacen resistente a la degradación en la naturaleza; como resultado, persiste mucho más tiempo que otros compuestos químicos. Muy pocos componentes químicos sintéticos comparten estas propiedades.

Además, estas propiedades no son exclusivas de los químicos sintéticos. En la naturaleza, se producen miles de compuestos químicos clorados,²¹ y los pesticidas naturales son capaces de bioconcentrarse si son solubles en grasas. La papa, por ejemplo, contiene solanina y chaconina, que son pesticidas naturales solubles en grasa y neurotóxicos que se pueden detectar en la sangre de todo aquel que coma papas. Se ha demostrado que altos niveles de estas neurotoxinas de la papa han causado malformaciones de nacimiento en roedores,²² aunque no se las ha evaluado para medir su carcinogenicidad.

5. Debido a que ninguna porción de tierra se encuentra inmune al ataque de insectos, las plantas necesitan defensas químicas – ya sea naturales o sintéticas – para sobrevivir, y puede haber intercambios entre pesticidas naturales y sintéticos. Una consecuencia de la preocupación desproporcionada por los residuos de los pesticidas sintéticos es que algunos productores agrícolas desarrollan plantas más resistentes a insectos. A veces, esto aumenta sus niveles de pesticidas naturales, lo que puede presentar

riesgos. Cuando un importante productor introdujo en el mercado una nueva variedad de apio altamente resistente a insectos, la gente que manipulaba el apio tenía urticaria cuando se exponía al sol. El trabajo de detección reveló que el apio que era resistente a las plagas contenía 6.200 partes por billón (ppb) de psoralenos carcinógenos y mutagénicos, contra los 800 ppb presentes en el apio común.²³

Errores de omisión

El mayor consumo de frutas y vegetales se asocia con una reducción del riesgo de contraer enfermedades degenerativas tales como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, cataratas y disfunción cerebral.²⁴ Más de 200 estudios en la literatura epidemiológica muestran, con consistencia, una relación entre el bajo consumo de frutas y verduras y la alta incidencia de cáncer (Tabla 4). La evidencia de un efecto protector de las verduras y vegetales es más convincente para cánceres de la cavidad oral, el esófago, el estómago y el pulmón. El riesgo relativo medio de contraer cáncer de pulmón, laringe, cavidad oral, esófago, estómago, vejiga, páncreas y cuello de útero era del doble para el cuarto de la población con la menor cantidad de frutas y verduras en sus dietas, en comparación con el cuarto con la mayor cantidad.²⁵ El riesgo relativo medio, aunque elevado, no era tan alto para el cáncer relacionado con la parte hormonal, como ser cáncer de mama, próstata y ovarios, o para el cáncer de colon.

Las dietas inadecuadas, con pocas frutas y vegetales, presentan un riesgo de cáncer, y son muy comunes. El 80 por ciento de los niños y adolescentes y el 68 por ciento de los adultos²⁷ no comen las 5 porciones diarias de fruta y verdura recomendadas por el Consejo Nacional de Investigación. La publicidad acerca de riesgos hipotéticos menores, como ser los residuos de los pesticidas, puede ocasionar la pérdida de perspectiva de lo que es verdaderamente importante. En una encuesta, la mitad del público estadounidense omitió nombrar el consumo de frutas y verduras como una forma de protegerse contra el cáncer.²⁸

Una fascinación con los riesgos hipotéticos de los pesticidas puede incrementar los riesgos cancerígenos. Las frutas y los vegetales son sumamente importantes en la prevención del cáncer; si se tornan más caros por la reducción del uso de pesticidas sintéticos, muy probablemente el consumo baje, y seguramente el cáncer aumentará. Los efectos de dichas políticas se harán más notorios en la gente de bajos recursos, que se ve forzada a gastar un gran porcentaje de sus ingresos en comida, y que de por sí ya ingiere menos frutas y verduras.

Tabla 4 **Revisión de los estudios epidemiológicos de la asociación entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de cáncer en diferentes localizaciones**

Localizaciones del cáncer	Proporción de los estudios con resultados estadísticamente significativos sobre el efecto protector de frutas y/o verduras ^a	Porcentaje de los estudios con efecto protector
Laringe	6/6	100
Estómago	28/30	93
Boca, cavidad oral y faringe	13/15	87
Vejiga	6/7	86
Pulmón	11/13	85
Esófago	15/18	83
Páncreas	9/11	82
Cervical	4/5	80
Endometrio	4/5	80
Recto	8/10	80
Colon	15/19	79
Colon/recto	3/5	60
Mama	8/12	67
Tiroides	3/5	60
Riñón	3/5	60
Próstata	1/6	17
Nasal y nasofaringe	2/4	— ^b
Ovarios	3/4	—
Piel	2/2	—
Vulva	1/1	—
Mesotelio	0/1	—
TOTAL	144/183	79

a En base a pruebas estadísticas estándar; ver la fuente de publicación para mayor información.

b — = menos de 5 estudios; no se calculó ningún porcentaje.

Fuente: World Cancer Research Fund (1997). *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective* (Washington, D.C.: American Institute for Cancer Research, 1997).

En estudios de laboratorio sobre la insuficiencia de vitaminas y minerales, dichas carencias se asocian al daño al ADN, lo que indica que el contenido de vitaminas y minerales de la fruta y los vegetales puede explicar la relación observable entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de contraer cáncer. Los antioxidantes tales como la vitamina C (que se encuentra en frutas y vegetales), la vitamina E y el selenio protegen del daño oxidante causado por el metabolismo normal,²⁹ el cigarrillo³⁰ y la inflamación.³¹

La evidencia de laboratorio que va desde lo probable hasta lo apremiante indica que la insuficiencia de algunas vitaminas y minerales – ácido fólico, vitaminas B₁₂, B₆, C y E, niacina, hierro y zinc – provoca daños al ADN que se asemejan al daño causado por la radiación.³² En Estados Unidos, se estima que el porcentaje de la población que consume menos de la mitad de la Dosis Diaria Recomendada (DDR) en la dieta (por ejemplo,

ignorando el uso de suplementos vitamínicos y minerales) para cinco de estas ocho vitaminas o minerales es: zinc (10 por ciento de las mujeres/los hombres mayores de 50 años), hierro (25 por ciento de las mujeres que aún menstrúan, y 5 por ciento de las mujeres mayores de 50 años), vitamina C (25 por ciento de las mujeres/los hombres), folato (50 por ciento de las mujeres; 25 por ciento de los hombres), vitamina B₆ (10 por ciento de las mujeres/los hombres), vitamina B₁₂ (10 por ciento de las mujeres; 5 por ciento de los hombres). Estas insuficiencias pueden constituir un porcentaje considerable de personas con riesgo de contraer cáncer en la población de Estados Unidos.³³

Una de las insuficiencias vitamínicas más comunes en la población que consume pocas frutas y vegetales en la dieta es la insuficiencia de ácido fólico (folato), que ocasiona en los seres humanos rupturas cromosómicas análogas a aquellas causadas por la radiación. Se ha demostrado que el consumo de folato por encima de la DDR minimiza la ruptura de cromosomas.³⁵ Los investigadores a cargo del Estudio de Salud de las Enfermeras, un estudio a largo plazo sobre salud de las mujeres, asoció la insuficiencia de folato con un mayor riesgo de contraer cáncer de colon.³⁶ También han informado que las mujeres que tomaron un suplemento multivitamínico durante 15 años tenían un 75 por ciento menos de probabilidades de contraer cáncer de colon.³⁷ La insuficiencia de folato también daña al esperma humano,³⁸ causa defectos en el tubo neural de los fetos y contribuye a la manifestación de un 10 por ciento de enfermedades cardíacas en Estados Unidos.³⁹

Aproximadamente el 10 por ciento de la población estadounidense⁴⁰ tuvo un nivel de folato inferior al nivel en el que ocurren las rupturas cromosómicas.⁴¹ La decisión reciente en Estados Unidos de suplementar con folato el harina, el arroz, la pasta y el harina de maíz⁴² puede reducir el porcentaje de la población con esta insuficiencia.

Otras vitaminas – vitamina B₆ y niacina – complementan al ácido fólico. La insuficiencia de vitamina B₆ aparentemente causa rupturas cromosómicas mediante el mismo mecanismo que la insuficiencia de folato.⁴³ La niacina es importante para la reparación de las rupturas del ADN.⁴⁴ Como resultado, las insuficiencias dietarias de niacina (que es deficiente en 15 por ciento de ciertas poblaciones),⁴⁵ folato, vitamina B₆, y antioxidantes tales como la vitamina C, pueden interactuar sinérgicamente para afectar de forma adversa la síntesis y reparación del ADN. La gente que posee dietas deficientes en frutas y verduras generalmente tiene insuficiencias de vitaminas y minerales. Los hallazgos que se resumen en la Tabla 4, que asocian a las tasas más altas de cáncer con dichas dietas,

enfatan la importancia de las frutas y vegetales y de las vitaminas y minerales que éstos contienen para la prevención del cáncer.

Las vitaminas y los minerales, cuya fuente no es otra que las frutas y los vegetales, también tienen un rol significativo en la prevención y la reparación del daño del ADN y, por ende, son importantes para mantener la salud a largo plazo. La vitamina B₁₂ se puede encontrar en productos de origen animal, y la insuficiencia de B₁₂ causa una insuficiencia funcional de folato, acumulación del aminoácido homocisteína (un factor de riesgo para las enfermedades coronarias),⁴⁶ y rupturas cromosómicas. Fue necesario un suplemento de B₁₂ por encima de la DDR para minimizar la ruptura de cromosomas.⁴⁷ Los vegetarianos estrictos tienen un mayor riesgo de desarrollar una insuficiencia de vitamina B₁₂.

Los estudios epidemiológicos sobre el uso de suplementos (consumo de vitaminas y minerales por medio de píldoras) han demostrado, cuanto mucho, un modesto sustento de que existe una conexión entre el consumo de estas sustancias y tasas de cáncer más bajas. Existen muchos problemas que complican dichos estudios, incluyendo la dificultad para medir durante un largo período de tiempo el uso de suplementos, y la potencial confusión del uso de suplementos con muchos otros aspectos de un estilo de vida saludable, tales como hacer más ejercicio, tener una mejor dieta y no fumar. Los ensayos clínicos de los suplementos generalmente son demasiado cortos como para medir el riesgo de contraer cáncer, ya que usualmente los cánceres se desarrollan lentamente y el riesgo se incrementa con la edad; además, dichos ensayos son incapaces de medir la reducción potencial del riesgo si los suplementos se tomaran a lo largo de toda la vida. Adicionalmente, los riesgos de contraer cáncer de las personas que toman suplementos pueden llegar a ser sobrestimados porque estas personas son más propensas a realizarse chequeos con mayor anticipación tales como mamografías o pruebas para detectar el cáncer de próstata, lo que se asocia con tasas más altas de diagnóstico, y puede llegar a incrementar artificialmente la tasa de incidencia aparente. Dichos factores de confusión no se miden en muchos estudios epidemiológicos.

El efecto más importante de los ensayos clínicos fue el efecto protector que ejerce la vitamina E contra el cáncer de próstata y colon.⁴⁸ Una mayor cantidad de ensayos clínicos brindará mayor información acerca de la utilidad de los suplementos en la prevención del cáncer.

Mientras tanto, está claro que el consumo de una adecuada cantidad de vitaminas y minerales puede tener un efecto

positivo en la salud, y los costos y riesgos de una pastilla diaria con múltiples vitaminas y minerales son bajos.⁴⁹ Debería ser una prioridad de la política pública realizar más investigaciones en este área, así como también poner más esfuerzo en mejorar las dietas.

Daño por confusión: regulación de los bajos riesgos hipotéticos

Los compuestos químicos sintéticos que imitan a las hormonas – “estrógenos ambientales” o “inhibidores endócrinos” – surgieron como un gran tema ambiental en la década del '90. Las preocupaciones por el medio ambiente se concentraron en los residuos estrogénicos de organocloro (mayormente plástico y pesticidas), que son diminutos comparados con el consumo dietario normal de químicos que aparecen naturalmente en las frutas y verduras que son endocrinológicamente activos.⁵⁰ Los bajos niveles de compuestos químicos sintéticos a los que los seres humanos están expuestos hacen que resulte toxicológicamente inverosímil creer que puedan ser una causa significativa de cáncer o de anomalías reproductivas.

Los estudios epidemiológicos llevados a cabo recientemente no han encontrado ningún tipo de conexión entre los pesticidas organoclorados y el cáncer de mama, incluso en un estudio en el que se midió DDT, DDE, dieldrin y clordano en la sangre de las mujeres de Long Island.⁵¹ Se ha dicho que los imitadores hormonales sintéticos son la causa de la disminución en el recuento de esperma, aunque no se ha demostrado que el recuento de esperma esté disminuyendo.⁵² En un análisis de los datos presentados por Estados Unidos sobre el recuento de esperma se encontraron claras diferencias geográficas, habiendo mayor concentración de población en Nueva York.⁵³ Cuando se tuvo en cuenta las diferencias geográficas, no hubo un cambio significativo en los recuentos de esperma en los últimos 50 años. Aún si los recuentos de esperma estuvieran disminuyendo, hay muchas otras causas posibles, como ser el cigarrillo y la dieta.

Algunos estudios llevados a cabo recientemente han comparado a los equivalentes estrogénicos (EQ) del consumo de químicos sintéticos en la dieta vs. los fitoestrógenos (estrógenos de origen vegetal) en una dieta normal, teniendo en cuenta tanto las cantidades que consumen los seres humanos como el potencial estrogénico. Los resultados avalan la idea de que los residuos sintéticos son órdenes de inferior magnitud en los EQ y generalmente son más débiles en potencial. Los científicos que emplearon una serie de ensayos in vitro

calcularon los EQs en 200 ml. de vino Cabernet Sauvignon y los EQs de un consumo promedio diario de pesticidas con organocloro⁵⁴. Los EQs en un solo vaso de vino resultaron ser 1.000 veces más altos. (El capítulo de Safe, en este libro, y un informe de la Academia Nacional de Ciencias⁵⁵ brindan mayor información acerca de los inhibidores endócrinos.)

Dado que no existe un mundo libre de riesgos y que los recursos son limitados, la sociedad debe establecer prioridades basadas en la relación costo-efectividad para salvar la mayor cantidad de vidas.⁵⁶ La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos proyectó en 1991 que el costo de la regulación ambiental en 1997 sería de alrededor de US\$ 140.000 millones por año (cerca del 2,6 por ciento del producto interno bruto).⁵⁷ La mayor parte de este costo la afronta el sector privado, que vuelca gran parte de este costo en los consumidores, subiendo el precio de las mercaderías.

Diversos análisis económicos han demostrado que los gastos actuales no están basados en la relación costo-efectividad; es decir, los recursos no se emplean de tal forma que se salve la mayor cantidad de vidas por cada dólar gastado. Un cálculo dice que Estados Unidos podría prevenir 60.000 muertes al año si empleara los mismos recursos monetarios en programas basados en la relación costo-efectividad.⁵⁸ Por ejemplo, el programa medio de control de toxinas, como el que lleva a cabo la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos, cuesta 146 veces más por año de vida salvada que el programa medio de intervención médica. Es probable que la diferencia verdadera sea aún más grande, porque los cálculos de riesgo de contraer cáncer para los programas de control de toxinas están basados en los peores casos, cálculos hipotéticos, y una sustancia puede llegar a no presentar riesgo alguno a bajas dosis. Se necesitan reglas contra la contaminación del aire y el agua (por ejemplo, poner en fases los conductos de gasolina fue un adelanto para la salud pública), y, claramente, la prevención del cáncer no es el único motivo para el que haya reglas.

Gran cantidad de las suposiciones basadas en los análisis de los peores casos y que se introducen en las evaluaciones de riesgos cancerígenos existen por decisiones de políticas a seguir, y no por decisiones científicas o porque hubiera evidencia. Dichas suposiciones confunden cuando se intenta distribuir efectivamente el dinero en pos de la salud pública. Por ejemplo, los cálculos de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos sobre los residuos de pesticidas sintéticos en la dieta de los seres humanos han empleado el máximo teórico de residuo sobre humanos que se anticipa bajo las condiciones de aplicación de campo más severas, lo que a menudo es un avalúo

excesivo en comparación con los residuos que se encuentran en la comida. A pesar de los altos riesgos calculados por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) no detectó residuos de esos pesticidas en las muestras de comidas empleadas en su Estudio Total de la Dieta.⁵⁹

Es oneroso reducir mediante esfuerzos de regulación las exposiciones en bajos niveles de los seres humanos a compuestos químicos sintéticos que son carcinógenos para roedores. Además, las regulaciones no pueden hacer nada más que reducir las concentraciones de compuestos químicos que ya son de por sí minúsculas, y que no es posible que tengan incidencia en las tasas de cáncer. Dichos esfuerzos de regulación confunden la tarea de mejorar la salud pública mediante el incremento de conocimiento científico acerca de cómo prevenir el cáncer (por ejemplo, cuáles aspectos de la dieta son importantes), mediante el incremento del conocimiento del público de cómo el estilo de vida influye en la salud, y mediante la mejora de nuestra habilidad para ayudar a los individuos a alterar sus estilos de vida.

¿Por qué es que un gobierno se ha concentrado en los riesgos menores hipotéticos a un costo tan grande? Un artículo recientemente publicado en *The Economist* ha tenido una opinión bastante dura:

Las predicciones de fatalidad ecológica, incluso las recientes, tienen unos antecedentes tan terribles que la gente las debería tomar con pinzas en vez de recibirlas con tanto entusiasmo y deleite. Por sus propias razones, los grupos de presión, periodistas y buscadores de fama sin duda seguirán tratando de diseminar catástrofes ecológicas en forma constante ... Los ambientalistas acusan rápidamente a sus opositores de tener intereses creados. Pero sus propios ingresos, su fama y su mera existencia pueden depender del su respaldo a las versiones más alarmantes de cada sobresalto ambiental.⁶⁰

Notas

- 1 Ries et al. (2000).
- 2 Gold et al. (2002); Gold and Zeiger (1997); Gold et al. (1999).
- 3 Ames and Gold (1990); Ames and Gold (1990); Cohen (1998).
- 4 Ver Gold, Slone and Ames (1998).
- 5 Omenn, Steubbe and Lave (1995).
- 6 Butterworth, Conolly, and Morgans (1995).

- 7 Christensen, Goldsworthy, and Cattley (1999).
- 8 Helbock et al. (1998).
- 9 Laskin and Pendino (1995).
- 10 Gaylor and Gold (1998).
- 11 Luckey (1999); Ames and Gold (2000).
- 12 U.S. Environmental Protection Agency (2002).
- 13 Ames, Profet and Gold (1990b); Ames, Profet and Gold (1990a); Gold, Slone and Ames (1997).
- 14 Gunderson (1988).
- 15 Gold et al. (2002); Ames, Magaw and Gold (1987).
- 16 National Research Council (1996).
- 17 Ames, Profet, and Gold (1990b).
- 18 National Research Council, Arsenic in Drinking Water: 2001 Update (Washington, D.C.: National Academy Press, 2001).
- 19 National Academy of Sciences, U.S.A. (1970).
- 20 Key and Reeves (1994).
- 21 Gribble (1996).
- 22 Ames, Profet and Gold (1990b).
- 23 Berkley et al. (1986).
- 24 Ames, Gold and Willett (1995); Ames, Shigenaga and Hagen(1993).
- 25 Block, Patterson and Subar (1992).
- 26 Krebs-Smith et al. (1996).
- 27 Krebs-Smith et al. (1995).
- 28 National Cancer Institute (1996).
- 29 Helbock (1998).
- 30 Ames (1998).
- 31 Ames, Shigenaga, and Hagen (1993).
- 32 Ames (1998).
- 33 Ames and Wakimoto (2002).
- 34 Blount et al. (1997).
- 35 Fenech, Aitken and Rinaldi (1998).
- 36 Giovannucci et al. (1993).
- 37 Giovannucci et al. (1998).
- 38 Wallock et al. (2001).
- 39 Boushey et al. (1995).
- 40 Senti and Pilch (1985).
- 41 Blount et al. (1997).
- 42 Jacques et al. (1999).
- 43 Huang, Shultz, and Ames (manuscrito no publicado).
- 44 Zhang, Henning and Swendseid (1993).
- 45 Jacobson, E.L. (1993).
- 46 Herbert and Filer (1996).
- 47 Fenech, Aitken, y Rinaldi (1998).
- 48 Patterson, Kristal y Neuhouser (2001).
- 49 Ames y Wakimoto (2002).
- 50 Safe (2000).
- 51 Gammon (2002)..
- 52 Becker and Berhane (1997); Gyllenborg et al. (1999); National Research Council (1999); Saidi et al. (1999); Swan, Elkin and Fenster (1997).
- 53 Saidi et al. (1999).
- 54 Gaido et al. (1998).
- 55 National Research Council (1999).
- 56 Hahn (1996); Graham and Wiener (1995).
- 57 U.S. Environmental Protection Agency (1991).
- 58 Tengs et al. (1995).
- 59 Gold et al. (1997); Gold et al. (2001).
- 60 *The Economist* (1997–98).

Referencias

- Ames, B. N., Magaw, R. and Gold, L. S. (1987). "Ranking Possible Carcinogenic Hazards," *Science* 236, pp. 271–80.
- Ames, B. N. and Gold, L. S. (1990). "Chemical Carcinogenesis: Too Many Rodent Carcinogens," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87, pp. 7772–76.
- Ames, B. N., Profet, M., and L. S. Gold (1990a). "Dietary Pesticides 99.99 Percent All Natural," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87, pp. 7777–81;
- Ames, B. N., Profet, M. and Gold, L. S. (1990b). "Nature's Chemicals and Synthetic Chemicals: Comparative Toxicology," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, pp. 7782–86.
- Ames, B. N., Shigenaga, M. K., and Hagen, T. M. (1993), "Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, pp. 7915–7922.
- Ames, B. N., Gold, L. S., and Willett, W. C. (1995). "The Causes and Prevention of Cancer," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92, pp. 5258–65.
- Ames, B. N. (1998). "Micronutrients Prevent Cancer and Delay Aging," *Toxicol. Lett.* 103, pp. 5–18.
- Ames, B. N. and Gold, L. S. (2000). "Paracelsus to Parascience." *Mutat Res.*, Jan 17; 447(1), pp. 3–13.
- Ames, B. N. and Wakimoto, P. (2002). "Are Vitamin and Mineral Deficiencies a Major Cancer Risk?" *Nature Rev. Cancer* 2, pp. 694–704.
- Becker, S. and Berhane, K. (1997) "A Meta-analysis of 61 Sperm Count Studies Revisited," *Fertil. Steril.* 67, pp. 1103–8.
- Berkley, S. F., et al. (1986). "Dermatitis in Grocery Workers Associated with High Natural Concentrations of

- Furanocoumarins in Celery," *Ann. Intern. Med.* 105, pp. 351–55.
- Block, G. Patterson, B. and Subar, A. (1992). "Fruit, Vegetables, and Cancer Prevention: A Review of the Epidemiologic Evidence," *Nutr. Cancer* 18, pp. 1–29.
- Blount, B. C. et al. (1997). "Folate Deficiency Causes Uracil Misincorporation into Human DNA and Chromosome Breakage: Implications for Cancer and Neuronal Damage," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, pp. 3290–95.
- Boushey, C. J., et al. (1995). "A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease: Probable Benefits of Increasing Folic Acid Intakes," *J. Am. Med. Assoc.* 274, pp. 1049–57.
- Butterworth, B. Conolly, R. and Morgan, K. (1995). "A Strategy for Establishing Mode of Action of Chemical Carcinogens as a Guide for Approaches to Risk Assessment," *Cancer Lett.* 93, pp. 129–46.
- Christensen, J. G., Goldsworthy, T. L., and Cattley, R. C. (1999). "Dysregulation of Apoptosis by C-myc in Transgenic Hepatocytes and Effects of Growth Factors and Nongenotoxic Carcinogens," *Mol. Carcinog.* 25, pp. 273–84.
- Cohen, S. M. (1998). "Cell Proliferation and Carcinogenesis," *Drug Metab. Rev.* 30, pp. 339–57.
- The Economist* (1997–98). "Plenty of Gloom: Environmental Scares – Forecasters of Scarcity and Doom Are Not Only Invariably Wrong, They Think that Being Wrong Proves them Right," December 20 – January 3, pp. 19–21.
- Fenech, M. Aitken, C. and Rinaldi, J. (1998). "Folate, Vitamin B12, Homocysteine Status and DNA Damage in Young Australian Adults," *Carcinogenesis* 19, pp. 1163–71.
- Gaido, K. et al. (1998). "Comparative Estrogenic Activity of Wine Extracts and Organochlorine Pesticide Residues in Food," *Environ. Health Perspect.* 106 (Suppl. 6): pp. 1347–51.
- Gammon, M. D. et al. (2002). "Environmental Toxins and Breast Cancer on Long Island. II. Organochlorine Compound Levels in Blood," *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 11, pp. 686–97.
- Gaylor, D. W. and Gold, L.S. (1998). "Regulatory Cancer Risk Assessment Based on a Quick Estimate of a Benchmark Dose Derived from the Maximum Tolerated Dose," *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 28, pp. 222–25.
- Giovannucci, E. et al. (1993). "Folate, Methionine, and Alcohol Intake and Risk of Colorectal Adenoma," *J. Natl. Cancer Inst.* 85, pp. 875–84.
- Giovannucci, E. et al. (1998). "Multivitamin Use, Folate, and Colon Cancer in Women in the Nurses' Health Study" *Ann. Intern. Med.* 129, pp. 517–24.
- Gold, L. S., Slone, T. H., and Ames, B. N. (1997). "Prioritization of Possible Carcinogenic Hazards in Food," in D. Tennant, ed., *Food Chemical Risk Analysis*, pp. 267–95. London: Chapman & Hall.
- Gold, L. S. et al. (1997). "Pesticide Residues in Food: Investigation of Disparities in Cancer Risk Estimates," *Cancer Lett.* 117, pp. 195–207.
- Gold, L. S., and Zeiger, E. eds. (1997). *Handbook of Carcinogenic Potency and Genotoxicity Databases*. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press.
- Gold, L. S., Slone, T. H., and Ames, B. N. (1998). "What Do Animal Cancer Tests Tell Us About Human Cancer Risk?: Overview of Analyses of the Carcinogenic Potency Database," *Drug Metab. Rev.* 30, pp. 359–404.
- Gold, L. S. et al. (1999). "Supplement to the Carcinogenic Potency Database (CPDB): Results of Animal Bioassays Published in the General Literature in 1993–1994 and by the National Toxicology Program in 1995–1996," *Environ. Health Perspect.* 107 (Suppl. 4), pp. 527–600.
- Gold, L. S. et al. (2001). "Pesticide Residues in Food and Cancer Risk: A Critical Analysis," in *Handbook of Pesticide Toxicology*, 2d ed., ed. R. Krieger, pp. 799–842. San Diego, California, USA: Academic Press.
- Gold, L. S. et al. (2002). "Misconceptions About the Causes of Cancer", Vancouver, BC, Canada: Fraser Institute.
- Graham, J. and Wiener, J. eds. (1995). *Risk versus Risk: Tradeoffs in Protecting Health and the Environment* (Cambridge, Mass.: Harvard University Press).
- Gribble, G. W. (1996). "The Diversity of Natural Organochlorines in Living Organisms," *Pure Appl. Chem.* 68, pp. 1699–1712.
- Gunderson, E. L. (1988). "Chemical Contaminants Monitoring: FDA Total Diet Study, April 1982–April 1984, Dietary Intakes of Pesticides, Selected Elements, and Other Chemicals," *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 71, pp. 1200–9.
- Gyllenberg, J. et al., "Secular and Seasonal Changes in Semen Quality Among Young Danish Men: A Statistical Analysis of Semen Samples from 1927 Donor Candidates During 1977–1995," *Int. J. Androl.* 22 (1999): 28–36;
- Hahn, R. W. (1996). *Risks, Costs, and Lives Saved: Getting Better Results from Regulation*. New York: Oxford University Press, and Washington, D.C.: AEI Press.
- Helbock, H. J. et al. (1998). "DNA Oxidation Matters: The HPLC-Electrochemical Detection Assay of 8-oxo-deoxyguanosine and 8-oxo-guanine," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, pp. 288–93.

- Herbert, V. and Filer, Jr., L. J. (1996). "Vitamin B-12," in E. E. Ziegler, ed., *Present Knowledge in Nutrition*, pp. 191–205. Washington, D.C.: ILSI Press.
- Huang, A. C., Shultz, T. D., and B. N. Ames, unpublished MS.
- Jacobson, E. L. (1993). "Niacin Deficiency and Cancer in Women," *J. Am. Coll. Nutr.* 12, pp. 412–16.
- Jacques, P. F. et al. (1999). "The Effect of Folic Acid Fortification on Plasma Folate and Total Homocysteine Concentrations," *N. Engl. J. Med.* 340, pp. 1449–54.
- Key, T. and Reeves, G. (1994). "Organochlorines in the Environment and Breast Cancer," *Br. Med. J.* 308, pp. 1520–21.
- Krebs-Smith, S. M., et al. (1995), "U.S. Adults' Fruit and Vegetable Intakes, 1989 to 1991: A Revised Baseline for the Healthy People 2000 Objective," *Am. J. Public Health* 85, pp. 1623–29.
- Krebs-Smith, S. M., et al. (1996). "Fruit and Vegetable Intakes of Children and Adolescents in the United States," *Arch. Pediatr.* 150, pp. 81–86.
- Laskin, D. L. and Pendino, K. J. (1995). "Macrophages and Inflammatory Mediators in Tissue Injury," *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 35, pp. 655–77.
- Luckey, T. D. (1999). "Nurture with Ionizing Radiation: A Provocative Hypothesis," *Nutr. Cancer* 34, pp. 1–11.
- National Academy of Sciences USA (1970), *The Life Sciences: Recent Progress and Application to Human Affairs, the World of Biological Research, Requirement for the Future* (Washington, D.C.: Committee on Research in the Life Sciences).
- National Cancer Institute Graphic (1996). "Why Eat Five?" *J. Natl. Cancer Inst.* 88, p. 1314.
- National Research Council USA (1996), *Carcinogens and Anticarcinogens in the Human Diet: A Comparison of Naturally Occurring and Synthetic Substances* (Washington, D.C.: National Academy Press).
- National Research Council (1999). *Hormonally Active Agents in the Environment* (Washington, D.C.: National Academy Press).
- National Research Council USA (2001). *Arsenic in Drinking Water: 2001 Update* (Washington, D.C.: National Academy Press).
- Omenn, G. S., Stuebbe, S., and Lave, L. B. (1995). "Predictions of Rodent Carcinogenicity Testing Results: Interpretation in Light of the Lave-Omenn Value-of-Information Model," *Mol. Carcinog.* 14, pp. 37–45.
- Patterson, R. E., Kristal, A. R., and Neuhausser, M. L. (2001). "Vitamin Supplements and Cancer Risk: Epidemiologic Research and Recommendations," in Bendich, A. and Deckelbau, R. J., eds., *Primary and Secondary Preventive Nutrition* (Totowa, N.J.: Humana Press), pp. 21–43.
- Ries, L. A. G. et al. (2000). *SEER Cancer Statistics Review, 1973–1997*. Bethesda, Md.: National Cancer Institute.
- Safe, S. H. (2000). "Endocrine Disruptors and Human Health – Is There a Problem? An Update," *Environ. Health Perspect.* 108, pp. 487–93.
- Saidi, J. A. et al. (1999). "Declining Sperm Counts in the United States? A Critical Review," *J. Urol.* 16, pp. 460–62.
- Senti, F. R. and Pilch, S. M. (1985). "Analysis of Folate Data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II)" *J. Nutr.* 115, pp. 1398–1402.
- Swan, S. H., Elkin, E. P., and Fenster, L. (1997) "Have Sperm Densities Declined? A Reanalysis of Global Trend Data," *Environ. Health Perspect.* 105, pp. 1228–32.
- Tengs, T. O. et al. (1995). "Five Hundred Life-saving Interventions and Their Cost-effectiveness," *Risk Anal. Prod. Safe Food* 15, pp. 369–89.
- U.S. Environmental Protection Agency (1991). *Environmental Investments: The Cost of a Clean Environment* (Washington, D.C.: Office of the Administrator).
- U.S. Environmental Protection Agency (2002). "Integrated Risk Information System (IRIS)" (Cincinnati: Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office).
- Wallock, L. M. et al. (2001). "Low Seminal Plasma Folate Concentrations Are Associated with Low Sperm Density and Count in Male Smokers and Nonsmokers," *Fertil. Steril.* 75, pp. 252–59.
- Zhang, J. Z., Henning, S. M., and Swendseid, M. E. (1993). "Poly(ADP-ribose) Polymerase Activity and DNA Strand Breaks Are Affected in Tissues of Niacin-deficient Rats," *J. Nutr.* 123, pp. 1349–55.