

Kost og lungekræft

Peder G. Fabricius & Peter Lange

Resumé

Lungekræft er den hyppigst forekommende dødelige kræftform på verdensplan. Rygning er den vigtigste ætiologiske faktor, men andre faktorer, herunder kosten, spiller en rolle for udvikling af lungekræft. MEDLINE og Embase blev søgt med nøgleordene kost og lungekræft. Ved gennemgangen af litteraturen er nyere oversigtsartikler og store, veldefinerede originalartikler blevet foretrukket. En kost, der er rig på frugt og grønt, nedsætter risikoen for at få lungekræft med ca. 25%. Risikoreduktionen er af samme størrelsesorden for rygere, eksrygere og personer, som aldrig har røget. Kosttilskud i form af vitamin A, C og E samt β -karoten yder ingen beskyttelse mod at få lungekræft, og β -karotentilskud er endog i to store, randomiserede interventionsstudier vist at være forbundet med en øget dødelighed blandt storrygere. Rygning er fortsat langt den vigtigste risikofaktor og resulterer selv ved samtidig indtagelse af en sund kost i en betydelig øget risiko for at få lungekræft.

Bortset fra hudkræft er lungekræft i dag den hyppigst forekommende kræftform i verden. WHO skønnede i 1996, at der opstår ca. 1,3 mio. nye tilfælde om året, hvilket svarer til omkring 13% af alle kræftformer. I Danmark var der i 1998 3.364 nye tilfælde af lungekræft fordelt på 1.422 kvinder og 1.942 mænd [1]. Sammenholdt med den dårlige overlevelse gør disse tal lungekræft til den hyppigst forekommende dødelige kræftform.

Siden de klassiske epidemiologiske studier foretaget af *Doll et al* [2] har det været generelt accepteret, at tobaksrygning uden sammenligning er den vigtigste årsag til lungekræft. Beregninger viser, at 85-90% af alle lungekræfttilfælde kan tilskrives rygning. Andre kendte risikofaktorer er en række hovedsageligt erhvervsrelaterede ekspositioner som asbest, radon, nikkel, krom og aromatiske hydrocarboner, ligesom også passiv rygning øger risikoen [3].

Sammenhænge mellem kost og lungekræft er blevet undersøgt i talrige epidemiologiske studier, herunder også i store, prospektive kohorteundersøgelser. Foruden observationsstudierne foreligger der enkelte store, randomiserede, dobbeltblindede interventionsstudier, hvor virkningen af β -karoten samt A- og E-vitamin på lungekræft er undersøgt. I den følgende gennemgang vil vi fokusere på betydningen af kostens forskellige bestanddele, herunder kosttilskud, og tilberedningens betydning.

Vi har søgt MEDLINE og Embase med nøgleordene *diet og lung cancer*, dækkende perioden 1950 og frem, og fundet samtlige engelsksprogede artikler. I valget af litteratur har vi lagt vægt på relevans, studiedesign og originalitet, således at store, prospektive kohorteundersøgelser er foretrukket frem for casekontrolstudier. Vi har udvalgt en række oversigtsartikler, hvor nyere er foretrukket frem for ældre.

Frugt og grønt

I studierne vises stort set samstemmende, at et stort indtag af frugt og grønt nedsætter risikoen for at få lungekræft [4-7], hvilket har været tilskrevet det høje indhold af vitaminer og mikronæringsstoffer med antioxidative egenskaber. Grupper af frugt og grønt har været undersøgt for sig, og som en gennemgående tendens i studierne viser det sig, at et stort indtag af gulerødder har sammenhæng med en nedsat risiko. For de øvrige frugter og grøntsager gælder, at de i varierende grad har været forbundet med en nedsat risiko. Man har undersøgt, hvorvidt risikoreduktionen er mest udtalt hos rygere, eksrygere eller personer, som aldrig har røget. Resultaterne er ikke entydige, men generelt er risikoreduktionen af samme størrelsesorden i de tre grupper, og er anslået til 25-30% [5-9]. Risikoreduktionen er formentlig uafhængig af den histologiske type af lungekræft [6, 10]. Det er veldokumenteret, at rygere indtager mindre frugt og grønt end ikkerygere [11], og der er derfor betydelig risiko for confounding [12]. Imod dette taler, at risikoreduktionen er af samme størrelsesorden blandt rygere og personer, som aldrig har røget.

Fedt og kolesterol

I korrelationsstudier har man fundet en øget risiko for lungekræft i befolkninger, som har et højt indtag af fedt. Casekontrol- og kohortestudier har givet blandede resultater, således at man i nogle studier har registreret en beskedent øget risiko ved et stort fedtindtag, mens man i andre ikke har fundet forskel i risiko [4-5, 13-17]. Der foreligger ikke studier, som har vist en signifikant nedsat risiko. Et flertal finder en positiv korrelation mellem indtag af kolesterol og mættet fedt og lungekræft, mens resultaterne for mono- og polyumættede fedtstoffer er få og inkonsistente [4, 13, 16]. En del af forklaringen på den manglende konsensus skal formentlig søges i, at kilderne til fedt varierer betydeligt i forskellige befolkninger. Ligeledes hænger et indtag af fedtholdig kost generelt sammen med et lavt indtag af frugt og grønt, også dette varierer mellem de forskellige populationer.

Kød

Indtag af kød hænger nøje sammen med indtag af kolesterol og mættet fedt, og i et flertal af studierne vises en øget risiko ved et stort indtag af kød [4, 9, 17-19]. I enkelte studier indikeres, at den øgede risiko er forbundet med indtag af mørkt (f.eks. oksekød), men ikke med lyst (fjerkræ) kød [17, 19]. Andre undersøgelser tyder på, at det måske ikke er indtaget af kød per se, men snarere tilberedningen, som bevirker den øgede risiko (se senere).

Mælkeprodukter

Man har fundet såvel øget, uændret som nedsat risiko for lun-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Sammenhæng mellem kostens indhold af vitaminer/sporstoffer og lungekræft.

Vitamin/sporstof	Retinol	β -karoten	Vitamin C	Vitamin E	Flavonoider	Selen
Sammenhæng mellem kostindhold og risiko for lungekræft	Ingen sammenhæng	Nedsat risiko ved højt indhold. Kosttilskud giver ingen beskyttelse og øger tilmed incidensen hos rygere	Risikoen formentlig nedsat ved højt indhold	Risikoen muligvis nedsat ved højt indhold	Risikoen muligvis nedsat ved højt indhold	Risikoen muligvis nedsat ved højt indhold

gekræft i forbindelse med et stort indtag af mælkeprodukter [8-10, 15, 19]. Forklaringen på dette er formentlig, at konsumet af mælkeprodukter varierer meget mellem forskellige befolkningsgrupper, både hvad angår mængde og type, hvilket der kun i ringe omfang tages højde for. I enkelte studier, hvor der er taget højde for typen af mælkeprodukter, har man fundet en let øget risiko ved indtagelse af fedtrige mælkeprodukter, mens indtagelse af fedtfattige mælkeprodukter ikke var forbundet med en øget risiko [15, 20, 21].

Alkohol

I de fleste studier vises en øget risiko for at få lungekræft med stigende alkoholindtag. Flere forfattere har dog fundet J-formede sammenhænge, hvor den laveste risiko var forbundet med et lavt til moderat forbrug [4]. I en enkelt undersøgelse er sammenhængen mellem forskellige grupper af alkohol og risiko for lungekræft blevet undersøgt. Her fandt man, at et moderat vinforbrug nedsatte risikoen en anelse, mens et moderat til stort forbrug af øl og stærk spiritus medførte en let øget risiko [22]. Der er en positiv korrelation mellem alkoholindtag, specielt øl og stærk spiritus, og tobaksforbrug. På denne baggrund er der risiko for, at confounding fra rygning gør sig gældende, selv om man i de forskellige studier i varierende grad har forsøgt at justere for dette.

Tilberedning

Interessen for tilberedningens betydning for kræftudvikling er stigende. Man er således begyndt at diskutere, om grøntsager bevarer deres beskyttende egenskaber ved kogning, hvilket på nuværende tidspunkt er et helt åbent spørgsmål. Stegning af kød ved høje temperaturer er ligeledes genstand for interesse. Der udvikles i forbindelse hermed en række heterocykliske aminer, som in vitro er mutagene og i dyreforsøg er kræftfremkaldende. De få studier, hvor man har forsøgt at vurdere risikoen hos mennesker, tyder på, at der er en moderat øget risiko [17-18, 23].

Vitaminer og sporstoffer

Erkendelsen af, at en kost, der er rig på frugt og grønt, nedsætter risikoen for at få kræft, har medført en intens interesse for mikronæringsstofferne betydning (Tabel 1). Flere grupper har været i søgelyset, herunder vitaminerne A, C og E, karotener, flavonoider og selen. Fælles for de fleste af disse stoffer er, at de har antioxidative egenskaber.

Vitamin A

Vitamin A har, foruden at være en antioxidant, betydning for

differentiering af epitelceller og hæmmer proliferation af neoplastiske celler efter transformation [24].

Der foreligger en række case-kontrol- og kohortestudier, hvor man har undersøgt, hvorvidt vitamin A i kosten nedsætter risikoen for lungekræft. Resultaterne er ikke samstemmende, men tyder overvejende på en manglende effekt [4-5]. Tolkningen vanskeliggøres af, at man i mange af de tidlige studier ikke har skelnet mellem retinol og karotener. I et stort interventionsstudie, hvor man som kosttilskud gav både retinol og β -karoten, fandt man en lidt øget risiko for at få lungekræft i interventionsgruppen [25].

Karotener

Interessen for karotenerne har primært samlet sig om β -karoten. Foruden at fungere som provitamin og antioxidant har β -karoten i eksperimentelle studier vist sig at have betydning for en række mekanismer på cellulært niveau [26].

I adskillige case-kontrol- og kohortestudier har man vedvarende fundet en sammenhæng mellem kostens indhold af β -karoten og en nedsat risiko for at få kræft generelt og lungekræft i særdeleshed [4-6]. Sammenhængen gælder for begge køn og alle histologiske kræfttyper. Det er veldokumenteret, at rygere har lavere plasmaværdier af β -karoten. Dette skyldes dels øget omsætning og dels nedsat indtag gennem kosten [11]. Selv når der tages højde for dette, er der vedvarende fundet en nedsat risiko ved sammenligning mellem højeste vs. laveste percentil.

På denne baggrund blev der i midten af 1980'erne planlagt tre store interventionsstudier [25, 27, 28], hvor man ønskede at undersøge, om β -karoten som kosttilskud kunne nedsætte risikoen for at få lungekræft og subsidiært for andre kræftformer og hjerte-kar-sygdomme. Noget overraskende viste studierne

- En kost rig på frugt og grønt nedsætter risikoen for lungekræft med ca. 25% hos såvel rygere, eksrygere som personer, der aldrig har røget. Evidensniveau 2a.
- Stort indtag af kød og mættet fedt medfører formentlig en lille øget risiko for lungekræft. Evidensniveau 3.
- Mælkeprodukter spiller formentlig ingen rolle for risikoen for at få lungekræft.
- Stort alkoholindtag medfører en lille øget risiko for at få lungekræft. Evidensniveau 2a.
- Stegning ved høje temperaturer spiller muligvis en rolle for risikoen for at få lungekræft. Evidensniveau 3.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Resultater af indtag af kosttilskud fra tre store randomiserede interventionsstudier.

Studier	Studiedesign	Interventionsstof	Total mortalitet	Risiko for lungekræft
ATBC* [27]	Dobbeltblindet, placebokontrolleret med randomisering til 4 arme. Omfattende 29.133 finske mandlige rygere i alderen 50-69 år. Gennemsnitlig followup 6,1 år	50 mg α -tokoferol og/eller 20 mg β -karoten	8% højere ved indtag af β -karoten ($p=0,02$) Uændret ved indtag af α -tokoferol	18% højere ved β -karoten ($p=0,01$) Uændret ved indtag af α -tokoferol
CARET** [25]	Dobbeltblindet, placebokontrolleret med randomisering til 2 arme. Omfattende 18.314 rygere, eksrygere og arbejdere med betydelig asbesteksponering. Gennemsnitlig followup 4 år	30 mg β -karoten og 25.000 IU retinol	17% højere ved indtag af β -karoten og retinol ($p=0,02$) vs. placebo	28% højere ved indtag af β -karoten og retinol ($p=0,02$) vs. placebo
Physicians health study [28]	Dobbeltblindet, placebokontrolleret med randomisering til 2 arme. Omfattende 22.071 mandlige læger i alderen 40-84 år. Gennemsnitlig followup 12 år	50 mg β -karoten hver 2. dag	Uændret	Uændret

*) Alpha-Tocopherol, Beta-Caroten.

**) β -CARoten and RETinol.

erne, at risikoen var uændret eller ligefrem øget blandt dem, som fik supplerende β -karoten (Tabel 2). Specielt syntes risikoen at være øget hos (stor)rygere. Efterfølgende har der været fremsat en række teorier, hvor man har forsøgt at forklare det overraskende resultat [26, 29, 30]. Nogle har taget den manglende effekt som udtryk for, at β -karoten blot er en markør for en sund levevis, som er koblet til et stort indtag af frugt og grøntsager. Andre har foreslået, at den beskyttende effekt i frugt og grønt medieres via andre mikronæringsstoffer end β -karoten, eller alternativt at β -karoten kun i samspil med andre mikronæringsstoffer har en beskyttende effekt. Endelig har man forsøgt at forklare den øgede risiko hos storrygere med, at β -karoten i højere grad oxideres hos rygere, og at de derved dannede oxidationsprodukter i høje doser kan fungere som prokarcinogener. Det gælder for alle tre studier, at doserne var høje, hvilket resulterede i suprafysiologiske plasmaværdier af β -karoten og dermed formentligt også af oxidationsprodukterne. Et enkelt eksperimentelt studie støtter en sådan forklaring [31]. De negative fund har rettet fokus mod andre mikronæringsstoffer, herunder en række af de øvrige karotener, som findes naturligt i frugt og grøntsager.

Vitamin C

Vitamin C indgår i mange metaboliske sammenhænge og er en vigtig antioxidant. Desuden hæmmer vitamin C in vitro-dannelsen af karcinogene N-nitroso-forbindelser. Det findes i rigt mål i frugt og grønt. I flere undersøgelser har man i varierende grad fundet en sammenhæng mellem et stort indtag af vitamin C

gennem kosten og en nedsat risiko for at få lungekræft [4]. Der er ikke evidens for, at kosttilskud med vitamin C giver nogen risikoreduktion for lungekræft eller andre kræftformer i øvrigt.

Vitamin E

Vitamin E er en kraftig antioxidant, som beskytter cellemembraner mod oxidativ beskadigelse. Det findes i planter og via tilsætning i en række produkter som f.eks. margarine. Case-kontrol- og kohorteundersøgelser af sammenhænge mellem kostens indhold af vitamin E og lungekræft er inkonsistente [4]. I ATBC-studiet blev vitamin E givet som kosttilskud til rygende, midaldrende, finske mænd. Der fandtes ingen effekt på incidensen af lungekræft.

Flavonoider

Flavonoider er en gruppe af stoffer på flere tusinde. De findes i visse planter, herunder specielt i løg, æbler og bær samt i te og rødvin. Flavonoider har en række antioxidative egenskaber og er in vitro fundet at have betydning for cellemetabolisme og i dyreforsøg for tumorudvikling [32]. I to kohorteundersøgelser, den ene meget stor, har man ikke kunnet finde sammenhænge mellem flavonoidindtag og kræftforekomst, herunder forekomsten af lungekræft, mens man i to andre store kohorter og i en enkelt casekontrolundersøgelse fandt en beskyttende effekt af flavonoider mod lungekræft, men ikke mod andre kræftformer [33, 34]. Da indholdet af flavonoider i en række fødevarer er ukendt og i andre stærkt varierende, er det vanskeligt at estimere indtaget gennem kosten ud fra spørgeskemaundersøgelser. Dette er en sandsynlig forklaring på i hvert fald en del af forskellene i undersøgelserne.

Andre

Foruden ovennævnte kostbestanddele har man undersøgt sammenhænge mellem fisk/fiskeprodukter, te, kaffe, selen og en række andre ting og lungekræft. Fælles for dem gælder, at der kun foreligger få undersøgelser, og at der ikke er fundet overbevisende sammenhænge.

- Kosttilskud med antioxidanter i form af vitamin A, C og E samt β -karoten yder ingen beskyttelse mod at få lungekræft. Evidensniveau 1b.
- β -karoten givet som tilskud til storrygere er i to store randomiserede studier vist at øge risikoen for lungekræft.
- En række andre stoffer, som findes i rigt mål i frugt og grønt, herunder gruppen af karotener og flavonoider, undersøges p.t. for anti-karcinogene virkninger.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Konklusion

Sammenhængen mellem kost og lungekræft er belyst i talrige undersøgelser. På baggrund af tobaksrygningens altoverskygende effekt, er det metodologisk svært at påvise de svagere sammenhænge mellem kost og lungekræft.

I litteraturen er der publiceret en række korrelations-, case-kontrol- og kohorteundersøgelser samt enkelte store interventionsstudier. Vi mener, at vores litteraturstudie fører til følgende konklusioner:

- Kost, som er rig på frugt og grønt, reducerer risikoen for lungekræft med op til 30%. Denne reduktion synes at være uafhængig af rygevaner. Evidensniveau 2a.
- Risikoen for lungekræft øges formentlig ved indtagelse af en kost, som er rig på animalsk fedt. Evidensniveau 3.
- Kosttilskud med vitaminer og mineraler yder ingen beskyttelse mod lungekræft. Evidensniveau 1b.
- Rygere bør undgå kosttilskud med høje doser af β -karoten. Evidensniveau 1b.
- Selv den mest sunde kost kan ikke opveje rygningens skadelige virkninger, og rygere vil uanset kostindtag have en betydeligt øget risiko for at få lungekræft med en livstidsrisiko på 10-15%.

Summary

Peder G. Fabricius & Peter Lange:

Diet and lung cancer.

Ugeskr Læger 2003;165: 3234-7.

Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide. While cigarette smoking is of key importance, factors such as diet also play a role in the development of lung cancer. MedLine and Embase were searched with diet and lung cancer as the key words. Recently published reviews and large well-designed original articles were preferred to form the basis of the present article. A diet rich in fruit and vegetables reduces the incidence of lung cancer by approximately 25%. The reduction is of the same magnitude in current smokers, ex-smokers and in persons who have never smoked. Vitamin A, C and E supplements and β -carotene offer no protection against the development of lung cancer. On the contrary, in two major randomised intervention trials β -carotene supplement has resulted in increased mortality. Smoking remains by far the leading cause of lung cancer and the adverse effects can only be slightly alleviated by a healthy diet.

Reprints: Peder G. Fabricius, Lungemedicinsk Klinik, Afsnit 222, H:S Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 30, DK-2650 Hvidovre.

Antaget den 13. marts 2003.

H:S Hvidovre Hospital, Lungemedicinsk Klinik.

Litteratur

1. Cancer incidence in Denmark 1998. Sundhedsstatistikken 2002:1. København: Sundhedsstyrelsen, 2002.
2. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. *BMJ* 1954;1:1451-5.

3. Lange P, Vestbo J. Lung cancer. *Eur Resp Monograph* 2000;5:92-104.
4. Cannon G, ed. Diet and the cancer process. I: Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington D.C.: World Cancer Fund/American Institute for Cancer Research, 1997.
5. Byers T. Diet as a factor in the etiology and prevention of lung cancer. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control, 1994.
6. Ziegler RG, Mayne ST, Swanson CA. Nutrition and lung cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:157-77.
7. Voorrips LE, Goldbohm RA, Verhoeven DTH et al. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Cancer Causes Control* 2000;11:101-15.
8. Nyberg F, Agrenius V, Svartengren K et al. Dietary factors and risk of lung cancer in never-smokers. *Int J Cancer* 1998;78:430-6.
9. Brennan P, Fortes C, Butler J et al. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control* 2000;11:49-58.
10. Axelsson G, Liljeqvist T, Andersson L et al. Dietary factors and lung cancer among men in west Sweden. *Int J Epidemiol* 1996;25:32-9.
11. Zondervan KT, Ocke MC, Smit HA et al. Do dietary and supplementary intakes of antioxidants differ with smoking status? *Int J Epidemiol* 1996;25:70-9.
12. Koo LC. Diet and lung cancer 20+ years later: more questions than answers? *Int J Cancer* 1997;73(suppl 10):22-9.
13. Mulder I, Jansen CJFM, Smit HA et al. Role of smoking and diet in the cross-cultural variation in lung-cancer mortality: The Seven Countries Study. *Int J Cancer* 2000;88:665-71.
14. Alavanja MC, Brownson RC, Benichou J. Estimating the effect of dietary fat on the risk of lung cancer in nonsmoking women. *Lung Cancer* 1996;14(suppl 1):63-74.
15. Veierød MB, Laake P, Thelle DS. Dietary fat intake and risk of lung cancer: a prospective study of 51,452 Norwegian men and women. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:540-9.
16. Bandera EV, Freudenheim JL, Marshall JR et al. Diet and alcohol consumption and lung cancer risk in the New York State Cohort (United States). *Cancer Causes Control* 1997;8:828-40.
17. Alavanja MCR, Field RW, Sinha R et al. Lung cancer risk and red meat consumption among Iowa women. *Lung Cancer* 2001;34:37-46.
18. Sinha R, Kulldorff M, Curtin J et al. Fried, well-done red meat and risk of lung cancer in women (United States). *Cancer Causes Control* 1998;9:621-30.
19. Breslow RA, Graubard BI, Sinha R et al. Diet and lung cancer mortality: a 1987 National Health Interview Survey cohort study. *Cancer Causes Control* 2000;11:419-31.
20. Mettlin C. Milk drinking, other beverage habits, and lung cancer risk. *Int J Cancer* 1989;43:608-12.
21. Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR et al. High-fat foods and the risk of lung cancer. *Epidemiology* 1992;3:288-99.
22. Prescott E, Grønbaek M, Becker U et al. Alcohol intake and the risk of lung cancer: influence of type of alcoholic beverage. *Am J Epidemiol* 1999;149:463-70.
23. Sinha R, Kulldorff M, Swanson CA et al. Dietary heterocyclic amines and the risk of lung cancer among Missouri women. *Cancer Res* 2000;60:3753-6.
24. Lupulescu A. The role of vitamins A, beta-carotene, E and C in cancer cell biology. *Int J Vitam Nutr Res* 1994;64:3-14.
25. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
26. Pryor WA, Stahl W, Rock CL. Beta carotene: from biochemistry to clinical trials. *Nutrition Reviews* 2000;58:(1)39-53.
27. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
28. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-9.
29. Heitmann BL, Dragsted LO. Kost og kræft: modstridende resultater fra eksperimentel og epidemiologisk forskning? *Ugeskr Læger* 2002;164: 2924-5.
30. Stram DO, Huberman M, Wu AH. Is residual confounding a reasonable explanation for the apparent protective effects of beta-carotene found in epidemiologic studies of lung cancer in smokers? *Am J Epidemiol* 2002; 155:622-8.
31. Salgo MG, Cueto R, Winston GW et al. Beta carotene and its oxidation products have different effects on microsome mediated binding of benzo[a]pyrene to DNA. *Free Radic Biol Med* 1999;26:162-73.
32. Middleton EJ, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implication for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* 2000;52:673-751.
33. Hollman PCH, Katan MB. Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability. *Food Chem Tox* 1999;37:937-42.
34. Knekt P, Järvinen R, Seppänen R et al. Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. *Am J Epidemiol* 1997;146:937-42.