



## Revisión

# Propiedades funcionales y beneficios para la salud del licopeno

Reyna María Cruz Bojórquez<sup>1</sup>, Javier González Gallego<sup>2</sup> y Pilar Sánchez Collado<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Yucatán. México. <sup>2</sup>Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. León. España.

### Resumen

**Introducción:** El licopeno es un carotenoide que se encuentra principalmente en el tomate, conserva sus propiedades funcionales después de ser procesado, no presenta toxicidad y posee efectos antioxidantes, antiinflamatorios y quimioterapéuticos sobre las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y algunos tipos de cáncer. Sin embargo, parece que su consumo a través de la dieta es insuficiente.

**Objetivo:** El objetivo de la presente revisión es destacar las propiedades del licopeno y las recomendaciones para su aprovechamiento en beneficio de la salud.

**Métodos:** Se realizó la revisión bibliográfica relacionada con el tema a través de la base de datos Pub Med.

**Resultados:** La OMS y los gobiernos nacionales promueven a través de las guías alimentarias el consumo diario de 400 g de frutas y verduras por su contenido en sustancias antioxidantes entre ellas el licopeno. La ingesta de licopeno es muy variada con un consumo promedio entre 5 y 7 mg/día. Esta cifra causa controversia debido a que los diferentes estudios presentan grandes diferencias y no existe una cantidad recomendada, lo que impide hacer comparaciones de nivel nacional e internacional y establecer políticas y estrategias que aseguren su consumo.

**Conclusión:** La ingesta de licopeno puede considerarse como una medida preventiva y terapéutica no farmacológica para diferentes tipos de enfermedades, pero se requiere el trabajo de los profesionales de la nutrición y la salud para incrementar su consumo a través de la educación alimentaria y proponer a partir de los resultados de investigaciones científicas sus niveles de ingesta diaria.

(Nutr Hosp. 2013;28:6-15)

DOI:10.3305/nh.2013.28.1.6302

Palabras clave: Licopeno. Antioxidantes. Salud. Nutrición.

### FUNCTIONAL PROPERTIES AND HEALTH BENEFITS OF LYCOPENE

### Abstract

**Introduction:** Lycopene is a carotenoid, which is found mainly in tomatoes, retains its functional properties after processing, is not toxic and has antioxidant, antiinflammatory and chemotherapeutic effects in cardiovascular or neurodegenerative diseases and in some cancers. However, it seems that its intake through the diet is inadequate.

**Objective:** The objective of this review is to highlight the properties of lycopene and provide recommendations to improve its health benefits.

**Methods:** We performed a literature review related to the topic through Pub Med database.

**Results:** The WHO and national governments promote through food guides the daily consumption of 400 g of fruits and vegetables because of their contain in antioxidants including lycopene. Lycopene intake widely varies, with an average consumption between 5 and 7 mg/day. Controversy arises from the ranger of figures between different studies and the fact that there is no recommended amount, precluding comparisons of national and international level and the establishment of policies and strategies to ensure its consumption.

**Conclusion:** Lycopene intake can be seen as a preventive measure and non pharmacological therapy for different types of diseases, but the work of professionals in nutrition and health is required to increase its intake through food education and to propose daily intakes from results of scientific research.

(Nutr Hosp. 2013;28:6-15)

DOI:10.3305/nh.2013.28.1.6302

Key words: Lycopene. Antioxidants. Health. Nutrition.

### Abreviaturas

AKT: Serina/treonina kinasa.

baWV: Velocidad de la onda pulsátil braquial-tobillo.

**Correspondencia:** Pilar Sánchez Collado.  
Instituto de Biomedicina (IBIOMED).  
Campus Universitario. Universidad de León.  
24071 León. España.  
E-mail: p.sanchez.collado@unileon.es

Recibido: 19-IX-2012.  
1.ª Revisión: 3-XI-2012.  
Aceptado: 4-XI-2012.

BPH: Hiperplasia prostática benigna.

CAT: Catalasa.

CD69: Activador precoz linfocitario 69.

CETP: Proteína de transferencia de esteres de colestero.

CSE: Extracto de humo de cigarro.

ECV: Enfermedades cardiovasculares.

EFSA: Autoridad Europea de Sanidad Alimentaria.

ERN: Especies reactivas de nitrógeno.

ERO: Especies reactivas de oxígeno.

GPx: Glutatión peroxidasa.

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Peróxido de hidrógeno.

HDL: Lipoproteínas de alta densidad.  
 HO: Radical hidroxilo.  
 HOCl: Ácido hipocloroso.  
 HUVEC: células endoteliales de la vena umbilical.  
 IDA: Ingesta diaria admisible.  
 IDR: Ingesta diaria recomendada.  
 IL-2: Interleucina 2.  
 IL-6: Interleucina 6.  
 IL-8: Interleucina 8.  
 IP-10: Interferon-gamma inducido por proteína-10.  
 iNOS: Óxido nítrico sintetasa inducible.  
 LCAT: Lecitin colesterol acetil transferasa.  
 LDL: Lipoproteínas de baja densidad.  
 LDL-ox: Lipoproteínas de baja densidad oxidadas.  
 MAPK: Mitógenos proteína quinasa.  
 MDA: Malondialdehído.  
 NF-κB: Factor nuclear kappa.  
 NHANESIII: Third National Health and Nutrition Examination Survey.  
 NO: Óxido nítrico.  
 NTx: N-telopéptido de colágeno tipo I.  
 3-NP: Ácido 3-nitropropiónico.  
 Nrf<sub>2</sub>: Factor nuclear eritroide 2.  
 O<sub>2</sub><sup>-</sup>: Anión superóxido.  
 1 O<sub>2</sub>: Singlete de oxígeno.  
 OMS/WHO: Organización Mundial de la Salud.  
 OSF: Fibrosis de la submucosa oral.  
 8-oxo-dG: 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina.  
 PON-1: Paraoxodasa 1.  
 PPARγ: Receptor activado por proliferadores peroxisomales γ.  
 PTEN: Fosfatasa del cromosoma 10.  
 RCV: Riesgo cardiovascular.  
 ROS: Especies reactivas de oxígeno.  
 SAA: Amiloide A sérico.  
 SOD: Superóxido dismutasa.  
 TAC: Capacidad antioxidante total.  
 THP-1: Macrófagos humanos.  
 TNFα: Factor de necrosis tumoral alfa.  
 UDSA: Departamento de Agricultura de los Estados Unidos.  
 VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad.

## Introducción

Las ciencias médicas están enfocando en la actualidad parte de sus esfuerzos en encontrar estrategias eficaces para prevenir las enfermedades crónicas no transmisibles, que se han convertido en las primeras causas de muerte en todo el mundo<sup>1,2,3</sup>. Dos objetivos primordiales se persiguen: mantener sana a la población, puesto que las personas que cuentan con buena salud sólo requieren de controles a intervalos regulares de acuerdo con los esquemas establecidos por las instituciones sanitarias, y reducir los costos de atención médica, lo que incluye el suministro de medicamentos, la consultoría y la hospitalización<sup>4</sup>.

En esa búsqueda de alternativas terapéuticas, la medicina preventiva se orienta a la promoción de un

estilo de vida saludable en el que la práctica regular del ejercicio físico, la eliminación del consumo de tabaco, la disminución en el consumo de alcohol y la adopción de una dieta adecuada se ha comprobado que serían suficientes para prevenir del 40 al 70% de las muertes prematuras, un tercio de todos los casos de incapacidades agudas y dos tercios de todas las crónicas<sup>5</sup>.

Las recomendaciones dietéticas en todo el mundo enfatizan el consumo de frutas y verduras como una estrategia para la prevención de las enfermedades y la conservación de la salud, porque además de su contenido en macro y micro nutrientes y fibra, contienen compuestos fitoquímicos que se destacan por sus propiedades antioxidantes<sup>6,7</sup>.

Distintos estudios epidemiológicos han evidenciado el papel que tienen estas sustancias en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurodegenerativas y el cáncer. Shardell et al.<sup>8</sup> realizaron un estudio, que tuvo como objetivo relacionar las concentraciones séricas de carotenoides y la mortalidad por causas específicas en los adultos en Estados Unidos utilizando una muestra representativa de datos de la Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANESIII), cuya hipótesis principal fue que las bajas concentraciones de los carotenoides totales se asocian con mayor riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) y cáncer. Los resultados mostraron que los carotenoides son predictores de todas las ECV y de cualquier tipo de cáncer.

Dentro de este grupo de fitoquímicos se distingue el licopeno, carotenoide que se encuentra en alimentos que forman parte de la dieta habitual en la cultura alimentaria mundial, es accesible desde el punto de vista económico y conserva sus propiedades antioxidantes después de ser procesado hasta doce meses en condiciones atmosféricas normales<sup>9</sup>. Aun cuando la evidencia científica proporciona la certeza de los beneficios del licopeno en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, neurológicas y el cáncer parece que su aporte a través de la dieta no es adecuado, por lo que el objetivo de la presente revisión se centra en destacar las propiedades de éste caroteno y las recomendaciones para su aprovechamiento en beneficio de la salud.

## Fuentes de licopeno

El licopeno es un carotenoide de estructura acíclica, isómero del beta caroteno, que carece de actividad provitamina A (por no contar con el anillo de beta-ionona), (fig. 1) cuya fórmula es C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>. Se encuentra en la naturaleza como pigmento natural liposoluble responsable del color rojo y naranja de algunas frutas y verduras y se caracteriza por poseer una estructura química de cadena abierta alifática formada por cuarenta átomos de carbono con trece enlaces dobles de los cuales once son conjugados, por lo que es muy reactivo frente al oxígeno y a los radicales libres. Se sintetiza exclusivamente por las plantas y los microorganismos y una de

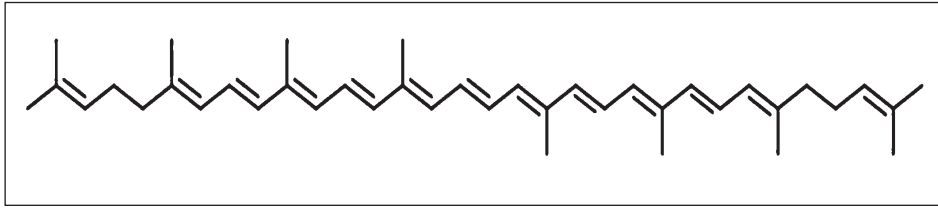


Fig. 1.—Estructura del licopeno.

sus funciones principales es absorber la luz durante la fotosíntesis para proteger a la planta contra la fotosensibilización<sup>10</sup>.

Una de sus fuentes principales es el tomate (80-90%), que es un producto básico considerado saludable por su bajo contenido en kilocalorías y grasa y su contenido en fibra, proteínas, vitaminas E, A, C, y potasio y es utilizado en todo el mundo en diferentes presentaciones, ya sea crudo formando parte de ensaladas, como ingrediente en salsas, caldos y guisos o procesado en forma de salsas, purés, jugos o pasta. Otras fuentes importantes de licopeno son la sandía, la toronja rosada, la guayaba rosada, el pimiento rojo y la papaya<sup>10</sup>.

Además de estar presente en los alimentos, el licopeno es uno de los carotenoides que se encuentra distribuido en mayores cantidades en el suero humano (21-43% de los carotenoides totales) y los diferentes tejidos (hígado, riñón, glándulas renales, testículos, ovarios y próstata). Su concentración depende de su ingestión alimentaria, pero está poco influenciada por la variación del día a día, debido a que la vida media del licopeno en plasma es de 12 a 33 días<sup>11,12</sup>.

### Biodisponibilidad del licopeno

En los alimentos, el licopeno se encuentra ligado a la matriz en su forma *trans*, lo que impide su liberación completa y lo hace menos susceptible para la digestión y absorción en el aparato digestivo humano. Se recomienda que para lograr un mejor aprovechamiento se consuma procesado. El procesamiento mediante el calor, rompe las paredes celulares, debilitando las fuerzas de enlace entre el licopeno y la matriz del tejido, lo que aumenta el área superficial disponible para la digestión debido a que el tratamiento térmico de la cocción transforma las formas isoméricas *trans* del licopeno, a *cis* (5-*cis*, 9-*cis*, 13-*cis* y 15-*cis*) mejorando su biodisponibilidad. Se ha comprobado que se absorbe mejor el jugo de tomate procesado que el jugo de tomate crudo, y que si se calienta el jugo de tomate durante 7 minutos a 90° C y 100° C, se pierde sólo una pequeña proporción de licopeno (1,1 y 1,7% respectivamente), lo que confirma su estabilidad<sup>13</sup>.

Debido a su carácter liposoluble, para mejorar su absorción basta con agregar aceite, preferentemente de oliva, girasol o canola a la preparación. El consumo de salsa de tomate cocinada con aceite incrementa las concentraciones de licopeno en el suero entre dos y tres veces en comparación con el consumo de jugo de

tomate fresco<sup>4</sup>. Un factor importante que mejora la biodisponibilidad del licopeno es la sinergia que se produce con otros compuestos antioxidantes, como sucede con las vitaminas E y C<sup>11</sup>.

Después de unos treinta minutos de su ingestión el licopeno se incorpora dentro de las micelas de los lípidos que forman parte de la dieta y se absorbe por difusión pasiva en la mucosa intestinal, donde se incorpora a los quilomicrones y luego se libera para ser transportado por las lipoproteínas de baja densidad y muy baja densidad (LDL y VLDL respectivamente) a través del sistema linfático hacia el hígado y otros órganos (glándulas suprarrenales, próstata y testículos) (fig. 2).

Sólo entre el 10 y 30% del licopeno es absorbido, el resto se excreta en una cuantía que depende de algunos factores biológicos y de estilo de vida tales como el sexo, la edad, la composición corporal, el estado hormonal, los niveles de lípidos en sangre, el consumo de alcohol, de tabaco y la presencia de carotenoides en la dieta<sup>4</sup>.

### Toxicidad del licopeno

La toxicidad de los carotenoides encontrada en los estudios observacionales y de intervención se debe principalmente a las dosis utilizadas y a sus interacciones<sup>14</sup>. Estudios observacionales han empleado altas concentraciones de carotenoides en participantes con estilos de vida sanos mientras que estudios de intervención han utilizado participantes con algunos factores de riesgo como el tabaquismo, por lo tanto los resultados han producido efectos nulos o nocivos<sup>8</sup>.

Los carotenoides en altas concentraciones pueden generar productos de descomposición prooxidativa, como sucede específicamente con el beta-caroteno y que explica sus efectos nocivos en los fumadores. En algunos estudios realizados *in vivo* en animales, se encontró que la exposición al humo del cigarro y una dosis farmacológica de 30 mg de β-caroteno por día o su tratamiento combinado durante seis meses, disminuye las concentraciones de ácido retinoico significativamente, lo que conduce a la aparición de células precancerosas. Por el contrario cuando se administra β-caroteno en dosis pequeñas (6 mg/día) podría actuar suministrando suficiente ácido retinoico para aliviar la metaplasia. Es importante recordar que la mayoría de los estudios de toxicidad del licopeno y otros carotenos se han realizado en roedores, que absorben los carotenos con menor eficiencia que los humanos. Sin embargo, en fumadores y trabajadores del asbesto,

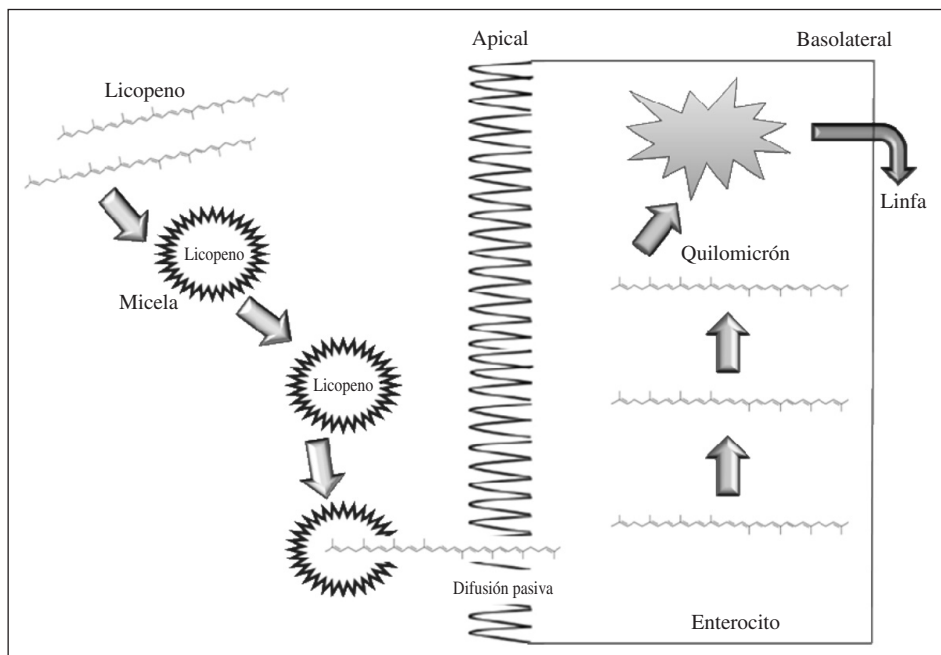


Fig. 2.—Absorción y transporte del licopeno. Modificado de Story et al., 2010.

cuando se administran los carotenos en dosis altas pueden resultar perjudiciales ya que el  $\beta$ -caroteno y el ácido retinoico producen una fuerte sinergia para producir células cancerígenas<sup>15</sup>.

Estas altas concentraciones de un carotenoide pueden interferir con la biodisponibilidad de otros, produciendo un desequilibrio, como sucede entre el beta-caroteno y el licopeno. Además, está comprobado que la eficacia de los carotenoides individuales depende de las concentraciones de otros, por lo que la suplementación con uno solo puede resultar ineficaz, recomendándose la mezcla de ellos para obtener una mayor actividad antioxidante<sup>13</sup>.

### Propiedades funcionales del licopeno

Diversos estudios *in vitro* han demostrado la capacidad antioxidante del licopeno, aunque los resultados de los estudios *in vivo* han sido menos concluyentes. En cualquier caso se le atribuyen funciones entre las cuales se distinguen la inhibición de la proliferación celular y su importante potencial antioxidante capaz de eliminar el singlete de oxígeno y los radicales peróxido derivados del estrés oxidativo<sup>6</sup>.

El estrés oxidativo es un proceso natural derivado de las funciones vitales que dependen del oxígeno. Cuando la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERO/ERN) supera los mecanismos corporales de defensa mediadas por antioxidantes no enzimáticos (como el glutatión) y enzimáticos (como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPx) endógenos, se produce daño a las membranas celulares, a las proteínas y al ADN y se desencadena una serie de reacciones que afecta la homeostasis celular y que desempeñan un papel patogénico importante en

las enfermedades cardiovasculares e inflamatorias y en el envejecimiento<sup>16,17</sup>.

Las ERO/ERN incluyen moléculas con diferentes grados de reactividad tales como el anión superóxido ( $O_2^-$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el radical hidroxilo (HO $\cdot$ ), el singlete de oxígeno ( $1O_2$ ), o el óxido nítrico (NO), todas altamente tóxicas, que son contrarrestadas mediante los sistemas antioxidantes. Así, la SOD convierte el radical superóxido en  $H_2O_2$  y  $O_2$ ; la CAT convierte el  $H_2O_2$  en  $H_2O$  y la GPx elimina el  $O_2$  generado por la SOD, resultando en la transformación de glutatión reducido en oxidado<sup>7</sup>. Además de la protección antioxidante endógena el organismo obtiene a través de la dieta moléculas antioxidantes como las vitaminas C, E, A, xantofilas, licopeno, flavonoides y minerales esenciales como el zinc, el hierro y el selenio, que actúan en conjunto para ofrecer protección contra las ERO/ERN. Cuando se incrementa la generación de ERO/ENO y/o se reducen las defensas antioxidantes se produce la situación de estrés oxidativo, con daño a macromoléculas (proteínas, lípidos y ácidos nucleicos), que se acompaña con frecuencia de la activación de factores de transcripción redox-dependientes, como el factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), y de procesos inflamatorios<sup>18,19</sup>.

A continuación se describen brevemente ejemplos representativos de los efectos beneficiosos del licopeno demostrados a partir de estudios *in vitro*, estudios experimentales con animales o intervenciones desarrolladas en humanos.

### Estudios realizados *in vitro*

Van Breemen et al.<sup>20</sup> estudiaron líneas celulares cancerosas de diferentes tejidos humanos y demostraron

que el licopeno es capaz de promover la apoptosis en estas células y por lo tanto podría funcionar como agente quimioterapéutico. También se le atribuyen funciones antiinflamatorias puesto que tanto en concentraciones bajas como en fisiológicas en el suero, el licopeno es capaz de suprimir la proliferación de las células mitogénicas que inhiben la activación de las células T a través de la modulación de la expresión del activador precoz linfocitario CD69 y la secreción de la interleucina 2 (IL-2).<sup>21</sup>

Según Pennathur et al.<sup>22</sup> la regulación de los eventos inflamatorios e infecciosos se deben a la alteración que sufre el licopeno al oxidarse y fragmentarse en presencia de concentraciones elevadas de ácido hipocloroso (HOCl). Esa fragmentación del licopeno da como resultado metabolitos que a la vez consumen múltiples moléculas de HOCl modulando su disponibilidad.

Con el objetivo de evaluar la capacidad de los carotenoides para prevenir o revertir la respuesta inflamatoria de las células endoteliales inducida por TNF- $\alpha$  y comprender mejor su posible implicación *in vivo* en la prevención de las ECV, Di Tomo et al.<sup>23</sup>, realizaron un estudio en células endoteliales de vena umbilical (HUVEC) procedentes de cordones umbilicales obtenidos al azar de madres sanas. Estos autores demostraron que beta caroteno y licopeno producen una reducción significativa en la expresión de moléculas de adhesión, siendo capaces de inactivar la respuesta inflamatoria producida por TNF- $\alpha$ .

Es conocido que el humo del cigarrillo produce una serie de efectos nocivos en el tejido pulmonar, principalmente la inflamación, que resulta en la acumulación de macrófagos y la liberación de mediadores químicos que cambia la función pulmonar, la morfología y la expresión génica. El papel del licopeno en los procesos inflamatorios causados por el humo del cigarrillo fue descrito por Simone et al.<sup>24</sup>, quienes utilizaron el modelo extracto de humo de cigarro (CSE) para imitar las respuestas celulares inducidas por los componentes solubles del humo del cigarrillo que están presentes *in vivo*. La exposición de los macrófagos THP-1 de humanos a CSE incrementó los niveles de la citoquina pro-inflamatoria IL-8 a través de la activación del factor nuclear NF- $\kappa$ B. Como resultado del pre-tratamiento de las células con licopeno, se encontró una disminución de la IL-8, así como una inhibición en la activación de NF- $\kappa$ B.

Saedisomeolia et al.<sup>25</sup>, realizaron un estudio con el propósito de determinar los efectos del licopeno sobre la respuesta inflamatoria de células epiteliales de las vías respiratorias infectadas por rinovirus o expuestas a lipopolisacárido. Las células epiteliales de vías respiratorias se incubaron durante 24 h con licopeno, posteriormente se infectaron por rinovirus o exposición a lipopolisacárido por 48 h. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que el licopeno reducía un 24% la liberación de IL-6 y un 34% la de la proteína 10 inducible por interferón (IP-10) tras la infección por rinovirus, e inducía además una reducción en la replicación del rinovirus. También se encontró disminución en la

liberación de IL-6 e IP-10 después de la exposición a lipopolisacáridos.

#### *Estudios realizados en animales*

Gouranton et al.<sup>26</sup> observaron, utilizando explantes de tejido adiposo de ratones alimentados con una dieta rica en grasa, la capacidad del licopeno para prevenir la inflamación en el tejido adiposo a una concentración fisiológica.

Una demostración importante del efecto ateroprotector del licopeno fue encontrada por Lorenz et al.<sup>27</sup>, al utilizar una suplementación de 5 mg/kg de peso de licopeno durante 4 semanas en un grupo de conejos. El licopeno disminuyó significativamente el colesterol total y colesterol-LDL en el suero en los conejos del grupo experimental en comparación con los del grupo control, al igual que las cantidades de esteres de colesterol en la aorta.

Cuando se evalúan los efectos de una dieta antiinflamatoria compuesta por pescado, resveratrol, licopeno, catequina, alfa-tocoferol y vitamina C y placebo durante 16 semanas en modelos de inflamación y de aterosclerosis utilizando ratones transgénicos, los resultados demuestran que la dieta protege contra la enfermedad aterosclerótica como resultado de la acción sinérgica de los compuestos bioactivos presentes en la fórmula<sup>28</sup>.

El licopeno también tiene efectos contra varios tipos de cáncer como mama, cervix, ovario, pulmón, tracto intestinal, cavidad oral y próstata. Así, Konijeti et al.<sup>29</sup>, realizaron un estudio con ratones en el que compararon el efecto de pasta de tomate, perlas de licopeno y una dieta control y encontraron que los ratones alimentados con perlas de licopeno puro presentaron menor incidencia de cáncer de próstata y menor daño oxidativo al ADN que las del grupo control. Los animales alimentados con pasta de tomate no presentaron diferencia significativa respecto grupo control en cuanto a la incidencia de cáncer pero sí un menor daño oxidativo.

Zhu et al.<sup>30</sup> realizaron un estudio con el objetivo de investigar si el licopeno podría reducir el estrés oxidativo en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina y atenuar la disfunción endotelial. Durante 30 días se les administró a las ratas por vía oral diferentes dosis de licopeno (10, 30 y 60 mg/kg/día). Los resultados obtenidos mostraron que el tratamiento crónico con licopeno puede atenuar la disfunción endotelial al reducir el estrés oxidativo, causando una reducción dosis-dependiente de la glucosa sérica y los niveles de LDL-ox, un aumento de la actividad de SOD aórtica, y una disminución de los niveles de malondialdehído (MDA) y la actividad de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) en la aorta.

Con el propósito de investigar el efecto protector del licopeno sobre los síntomas de la enfermedad de Huntington inducida en ratas por la administración de ácido 3-nitropropiónico (3-NP), Kumar et al.<sup>31</sup> les administraron durante 14 días 2, 5 y 10 mg/kg de licopeno por

vía oral una vez al día y una hora después 10 mg/kg ip de 3-NP. A los 15 días se midieron los niveles de MDA, las actividades SOD, CAT y la concentración de nitritos y complejos enzimáticos mitocondriales en el cuerpo estriado, la corteza y el hipocampo del cerebro de las ratas, encontrándose que el tratamiento con licopeno atenuó significativamente el deterioro del comportamiento locomotor y las alteraciones bioquímicas y celulares inducidas por el 3-NP.

### *Estudios de intervención en humanos*

Los estudios en humanos presentan gran variabilidad, por un lado se encuentran aquellos que se han realizado en población sana y por lo tanto pretenden identificar los efectos preventivos del licopeno; por otro lado, se encuentran los que han sido realizados con sujetos que presentan patologías principalmente aterosclerosis, diabetes mellitus e hipertensión. La duración de las intervenciones, el tipo de población (sólo hombres, sólo mujeres o ambos), las dosis utilizadas y las diferentes mezclas y alimentos utilizados hace difícil la comparación entre los resultados de los diferentes estudios y entre éstos y los realizados *in vitro*. De hecho, es necesario acercar los modelos de los estudios *in vitro* a las condiciones fisiológicas en humanos para poder entender con mayor claridad los efectos de este carotenoide<sup>32</sup>.

En un estudio realizado por Burton et al.<sup>33</sup>, cuyo objetivo fue evaluar los efectos del consumo de tomate procesado en una comida rica en grasas sobre los marcadores postprandiales oxidativos y de inflamación en hombres y mujeres con peso saludable, se concluyó que 94 g de pasta de tomate lograba atenuar de manera significativa la oxidación postprandial de las LDL en los participantes del grupo experimental en comparación con el grupo control, posiblemente debido a la reducción de IL-6 y TNF- $\alpha$ . Considerando que muchas horas del día el cuerpo humano se encuentra en estado postprandial con LDL oxidadas circulantes, la susceptibilidad de activación de daño celular es elevada, provocando la iniciación y progresión de la aterosclerosis, por lo que la inclusión de fuentes de licopeno en la dieta podría tener un impacto significativo en la disminución del riesgo.

McEneny et al.<sup>34</sup> estudiaron los efectos del licopeno sobre la inflamación sistémica y asociada a HDL en 42 sujetos de mediana edad con sobrepeso moderado, los cuales fueron asignados al azar durante 12 semanas a uno de los tres grupos de intervención: dieta control (< 10 mg de licopeno/semana), dieta rica en licopeno (224-350 mg de licopeno/semana) y suplemento de licopeno (70 mg/semana). Se observó que el aumento en la ingesta de licopeno (grupos con dieta rica en licopeno y suplemento) produce incrementos de sus niveles sistémicos y asociados a HDL en el suero, así como un aumento en la actividad de la paraoxonasa-1 (PON-1) y la lecitil colesteroil acil transferasa (LCAT), y una disminución de los niveles de amiloide A sérico (SAA) y de proteína de transferencia de esteres de colesterol (CETP).

Kim et al.<sup>35</sup> realizaron un estudio con mujeres coreanas cuyo objetivo fue conocer la asociación entre la concentración de licopeno en suero con y la rigidez arterial, estimada mediante la velocidad de onda pulsátil braquial-tobillo (baPWV) y encontraron una relación inversa independiente entre la concentración de licopeno y baPWV. Este efecto del licopeno sobre la rigidez arterial parece estar asociado a la reducción de la oxidación de las LDL<sup>20</sup>. En un estudio similar realizado en hombres coreanos Yeo et al.<sup>36</sup> confirmaron que los niveles elevados de licopeno en suero no solo se asociaban a la baPWV sino también a una reducción en el número de factores de riesgo para el síndrome metabólico.

Estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que el licopeno del tomate se asocia también con un efecto protector sobre el hueso. Mackinnon et al.<sup>37</sup>, realizaron un estudio aleatorio controlado de intervención cuyo objetivo fue determinar si el licopeno disminuye los marcadores de recambio y con ello el riesgo de osteoporosis en mujeres post-menopáusicas. Participaron 60 mujeres post-menopáusicas entre 50-60 años las cuales fueron suplementadas dos veces al día durante cuatro meses de la siguiente manera: el grupo 1 con jugo de tomate regular (30 mg de licopeno), el grupo 2 con jugo de tomate rico en licopeno (70 mg de licopeno), el grupo 3 con cápsulas de licopeno (30 mg de licopeno) y el grupo 4 con cápsulas de placebo (0 mg de licopeno). Se midió la oxidación de los lípidos, las proteínas y el marcador de resorción ósea N-telopéptido de colágeno tipo I (NTx), el contenido de carotenoides y la capacidad antioxidante total (TAC). Los resultados demuestran que en comparación con el placebo, el licopeno incrementó su concentración en suero al igual que la TAC, encontrándose una disminución significativa de la oxidación de los lípidos, las proteínas y el NTx.

En un estudio prospectivo, aleatorizado y ciego para determinar si el licopeno podría ser utilizado como una estrategia conservadora en el tratamiento de la fibrosis de la submucosa oral (OSF), se administraron 16 mg de licopeno sólo o con inyección intralesional de esteroides al grupo experimental. Se comprobó que el licopeno solo o combinado con esteroides era eficaz en la mejora de la apertura de la boca y en la reducción de los síntomas de sensación de ardor, sin presentar efectos secundarios, a través de la inhibición de los fibroblastos anormales, la regulación de la resistencia de los linfocitos al estrés y la supresión de la respuesta inflamatoria<sup>12</sup>.

Existe evidencia de que el consumo de licopeno disminuye el riesgo de cáncer de próstata, Magbanua et al.<sup>38</sup> examinaron los efectos del licopeno y del aceite de pescado en un estudio clínico aleatorizado doble ciego en el que ochenta y cuatro hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo se asignaron al azar a una intervención con duración de tres meses; 29 recibieron licopeno, 27 aceite de pescado y 28 placebo. No se encontraron diferencias significativas en genes individuales entre los tres grupos, pero los análisis exploratorios pusieron de manifiesto vías de señalización *in vivo* que podrían estar moduladas por el licopeno, tales

como el estrés oxidativo mediado por el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2).

Otro estudio doble ciego aleatorizado se realizó en afroamericanos con el objetivo de evaluar el efecto de los suplementos de licopeno en pacientes con hiperplasia benigna de próstata o cáncer de próstata. Cuarenta y siete sujetos consumieron 30 mg de licopeno al día (oleoresina de tomate) o placebo durante 21 días antes de la biopsia de próstata. Se produjo un incremento significativo de la concentración de licopeno en suero en comparación con el grupo placebo. En los pacientes diagnosticados con cáncer y los que presentaron hiperplasia prostática benigna (BPH), las concentraciones plasmáticas de licopeno también se incrementaron significativamente en el grupo experimental en comparación con el placebo, no detectándose modificaciones significativas en el biomarcador de daño oxidativo al ADN 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina (8-oxo-dG) en el tejido prostático ni en los niveles plasmáticos de MDA como indicador de estrés oxidativo sistémico<sup>39</sup>.

Una limitación importante a considerar es que los datos obtenidos en animales son en muchas ocasiones más positivos y concluyentes que los encontrados en los estudios con humanos, lo que puede atribuirse a diferencias en los mecanismos de absorción de los diferentes tipos de carotenoides y su metabolismo en los seres humanos en relación con los animales. En los estudios en animales se utilizan generalmente animales consanguíneos lo que reduce la variabilidad genética y ofrece resultados más claros. En los estudios con humanos los efectos del licopeno pueden ser diferentes de una persona a otra debido a múltiples factores como el contenido de grasas de la dieta, el uso de probióticos, las diferencias genéticas en el metabolismo, o la sinergia que se produce entre unos componentes y otros que potencializa la capacidad antioxidante que no se encuentra con un solo componentes, entre otros<sup>32,40,41</sup>.

### **Ingesta de licopeno a través de la dieta**

El consumo de una dieta rica en frutas y verduras se asocia con una menor morbi-mortalidad y una mayor longevidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de la "Estrategia Mundial sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud. Fomento del Consumo Mundial de Frutas y Verduras", recomienda que para prevenir las enfermedades crónicas y mantenerse sano es necesario el consumo de  $\geq 400$  g de frutas y verduras al día (excluyendo patatas y otros tubérculos ricos en almidón)<sup>42</sup>. Sin embargo, la información existente evidencia que la mayor parte de la población no cumple con esas recomendaciones debido a múltiples factores relacionados con el ámbito económico, social, cultural y personal, aunado a la disponibilidad y la accesibilidad.

Más de la mitad de los países europeos tienen un consumo inferior al recomendado y un tercio de esos

países presentan un consumo medio menor a 300 g<sup>43</sup>. Datos de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) revelan que el consumo promedio de verduras (incluyendo legumbres y nueces) y frutas en Europa es de 386 g por día, siendo el sur donde se consumen más verduras que en el norte, y en el centro y el este mayor consumo de frutas. Polonia, Alemania, Italia, Austria Hungría y Bélgica son los países que cumplen con las recomendaciones de la OMS respecto al consumo de frutas y verduras<sup>43</sup>.

En América sólo Chile, México y Brasil tienen una oferta de frutas y verduras en sus mercados igual o mayor a los 146 kg/persona/año, mientras que los demás países fluctúan entre 80 y 138 kg<sup>44</sup>. Este fenómeno del bajo consumo de frutas y verduras es una consecuencia de la modernización de los patrones de alimentación influenciados por la rápida urbanización y la innovación tecnológica en la producción, procesamiento y comercialización de los alimentos, con la consecuente disminución también en el consumo de cereales, legumbres y tubérculos y el incremento en el consumo de alimentos altos en energía y grasas y de bajo valor nutricional<sup>45</sup>.

En un estudio realizado en Australia se relacionó el contenido de carotenoides en el suero con la frecuencia diaria de consumo de frutas y verduras, considerando además los "snacks" y los zumos. Solamente un 7,6% de los participantes informaron de una ingesta diaria de frutas y verduras suficiente (4 porciones de fruta y 2 de verdura). Los resultados mostraron que los carotenoides del plasma tuvieron asociación positiva con la frecuencia de consumo de frutas y verduras; a excepción del licopeno, debido a que el mismo está asociado más a la ingesta de productos procesados del tomate (puré, pasta, jugo) que al consumo del tomate crudo<sup>46</sup>. El contenido de licopeno es mayor en los primeros (salsa de tomate, entre 9,9-13,4 mg/100 g) que en los alimentos frescos (tomate, entre 0,88-7,74 mg/100 g de peso húmedo)<sup>47</sup>. De hecho, en Estados Unidos, más del 80% de la ingesta de licopeno proviene de los productos procesados del tomate como el jugo, la salsa ketchup y las salsas para espagueti y para pizza<sup>48</sup>.

La ingesta de licopeno es muy variada aun cuando su principal fuente alimentaria, el tomate y sus subproductos son de consumo cotidiano en toda la gastronomía mundial. Italia es uno de los países que presenta mayor consumo, con una media de 7,4 mg/día, seguida de Estados Unidos con 6,5 mg/día, Francia y Países Bajos con 4,9 mg/día, Australia 3,8 mg/día, España 1,6 mg/día y Reino Unido con 1,1 mg/día<sup>40</sup>. En otros estudios se han publicado valores bastante más elevados, así en Canadá, tomando como base resultados de encuestas de frecuencia de consumo de alimentos, se encontró que la cantidad promedio de licopeno ingerido era de 25 mg/día de los cuales el 50% provenía del consumo de tomates crudos. Considerando la baja biodisponibilidad del licopeno en los tomates frescos, las recomendaciones para incrementar su ingesta se enfocaron al consumo de más productos procesados derivados del tomate<sup>49</sup>.

Torresani<sup>48</sup>, realizó un estudio en el que midió la ingesta de licopeno en mujeres pre- y post menopáusicas utilizando una encuesta semanal de consumo en número de porciones y mg/día. Dividió los alimentos en dos categorías: los que son fuente de licopeno (tomate y sus derivados como el jugo, la salsa ketchup, el puré) y los demás alimentos que contienen licopeno, la sandía, la calabaza, la zanahoria, el pomelo rosa, entre otros. Estandarizó las porciones por modelos visuales de alimentos y la composición química del licopeno se obtuvo de la base de datos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA). Los resultados mostraron una relación inversa entre el consumo de alimentos ricos en licopeno y la presencia de riesgo cardiovascular (RCV). Además, dentro de los resultados se encontró un consumo promedio de licopeno entre 5 y 7 mg/día, provenientes principalmente de productos procesados del tomate.

Existe gran controversia en cuanto a la cantidad de licopeno necesaria para beneficiarse de sus propiedades funcionales ya que los diferentes estudios presentan grandes diferencias en sus resultados, lo que dificulta la comparación, la generalización y el establecimiento de recomendaciones para asegurar su consumo. Esta falta de concordancia entre los resultados de estudios epidemiológicos, *in vitro* e *in vivo*, así como su falta de actividad provitamina A, pueden ser aspectos por los que el licopeno no sea considerado como un nutriente “esencial” y por lo tanto no se establezca la ingesta diaria recomendada (IDR) de manera oficial por los comités de expertos y los organismos internacionales<sup>40</sup>. Sin embargo, algunos autores han coincidido en que el consumo de 7 a 10 porciones de alimentos fuente (30-60 mg/día) a la semana son adecuados<sup>50,51</sup>, otros autores como Rao y Agarwal<sup>52</sup> sugieren 35 mg/día, mientras que algunos aseguran que entre 5 y 10 mg/día es una cantidad suficiente<sup>53</sup>. El Panel de la Autoridad Europea de Sanidad Alimentaria (EFSA) determinó una ingesta diaria admisible (IDA) de 0,5 mg/kg/día incluyendo las fuentes naturales y colorantes de licopeno<sup>54</sup>.

Curiosamente un estudio realizado sólo con hombres demostró que al parecer la cantidad absoluta de licopeno absorbida no parece variar mucho con la dosis. Diwadar-Navsariwala et al.<sup>55</sup> sometieron a un grupo de voluntarios a diferentes dosis de jugo de tomate (entre 10 a 120 mg de licopeno) con un porcentaje constante de grasa para facilitar su absorción. La gama de licopeno absorbida, independiente de la dosis, fue de entre 1,8 mg y 14,3 mg, con un promedio de 4,7 mg. La cantidad de licopeno absorbida por los hombres que consumieron 120 mg de licopeno no era significativamente diferente de la absorbida por los que consumieron 10 mg de licopeno. La conclusión del estudio fue que las diferencias individuales tienen mayor impacto que la dosis en la cantidad de licopeno absorbida.

El licopeno ha sido estudiado desde hace varias décadas, con más de 2.000 artículos científicos y otras 4.000 publicaciones escritas sobre el tema. Sin embargo, hasta la fecha existe dificultad para medir su

consumo debido a las diferentes maneras de obtener la información (registros de alimentos, cuestionarios, el gasto familiar, media de suministro de alimentos, encuestas nacionales)<sup>50,56</sup>. Esta diversidad impide hacer comparaciones de nivel nacional e internacional y establecer políticas y estrategias que aseguren su consumo como una medida preventiva y terapéutica no farmacológica para diferentes tipos de enfermedades<sup>56</sup>.

## Recomendaciones para el consumo de licopeno

Las evidencias existentes acerca de los efectos funcionales del licopeno en la salud humana lo han convertido en un foco de atención importante para los investigadores de diferentes áreas<sup>57</sup>, pero el impacto en la población sigue siendo escaso, mientras que las enfermedades crónicas y su repercusión en todo el mundo continúan creciendo.

La industria alimentaria por su parte, está tratando de mejorar los métodos de procesamiento del tomate y asegurándose de identificar qué componentes exactamente se ven afectados, en qué condiciones y en qué pasos del procesamiento, los cuales dependen también de otros factores tales como el origen de los frutos, la variedad, el estado de maduración, presencia de luz y las técnicas a utilizar. Todos estos aspectos han dado origen a innovaciones en la industria para prolongar la vida útil de los alimentos frescos, fabricar productos disponibles fuera de temporada (tomates en conserva), producir productos adecuados para consumo doméstico (salsa de tomate) o convertirlos en nuevos productos con sabor alternativo, nueva textura y mejores características nutricionales. Se ha demostrado que el licopeno con el proceso industrial (calor) intensifica su potencial antioxidante en comparación con el tomate no procesado (crudo), en el cual se recomienda para su mejor aprovechamiento cocinarlo preferentemente con aceite de oliva o si se va a utilizar en ensalada combinarlo con un aderezo que contenga grasa (aceite de oliva) y conservando la piel y las semillas<sup>13</sup>.

Un aspecto importante que no se ha considerado en los estudios es conocer lo que sucede con los productos elaborados industrialmente en casa después de la compra ya que la mayoría son cocinados o calentados antes de consumirlos; es necesario conocer los cambios bioquímicos que ocurren durante estos tratamientos térmicos secundarios que pueden deshacer todo el buen trabajo de procesado y este en un tema que requiere ser investigado<sup>13</sup>.

Tanto para los organismos internacionales como para los gobiernos nacionales, el incremento del consumo de frutas y verduras en la población en general es una prioridad que ha dado lugar a varias iniciativas que se han iniciado principalmente en la población infantil en países como España, Reino Unido, Italia, Bélgica o Alemania, entre otros<sup>58,59</sup>. Estos programas han logrado avances, pero no han sido los esperados, porque el cambio de comportamiento individual es difícil de conseguir sin abordar el contexto en el que las personas viven, trabajan



y toman decisiones. Por eso se ha postulado que este tipo de intervenciones deben contemplar diferentes entornos, por ejemplo en el hogar. La disponibilidad y el gusto fueron los factores que correlacionaron con el consumo de frutas y verduras en un estudio realizado con niños y adolescentes de Estados Unidos<sup>60</sup>. La disponibilidad estuvo mediada por el apoyo social de los padres para alimentarse saludablemente en casa y la frecuencia de realizar comidas en familia. Y en cuanto al gusto, aun cuando las preferencias de sabor para frutas y verduras son bajas en estos grupos de la población, si estaban disponibles en el hogar, la ingesta se incrementaba. Es decir, los resultados sugieren que si las frutas y las verduras se encuentran disponibles en el hogar es probable que la ingesta se incremente y con ello la alimentación saludable. En este estudio se encontró un resultado similar relacionado con el consumo de refrescos azucarados. Considerando este aspecto, constituye una oportunidad para los padres adoptar el consumo de alimentos ricos en licopeno como estrategia de prevención de enfermedades crónicas, sobre todo si el factor herencia está presente en la familia<sup>60</sup>. Así la inclusión de 3 a 5 porciones de verduras y 2 a 4 porciones de fruta al día sería una buena sugerencia<sup>4</sup>; freír en aceite de oliva la salsa de tomate antes de hacer las preparaciones podrían ser estrategias para mejorar la biodisponibilidad del licopeno<sup>61</sup>; consumir el tomate completo (con piel y semillas) tanto en ensalada como en salsas y puré permitiría aprovechar el licopeno al máximo<sup>13,62</sup>; por otra parte, se debería evitar consumir alimentos con licopeno junto con yogurt que contenga probióticos para evitar interacciones que modifiquen su absorción<sup>63</sup>.

Otras oportunidades para promover el consumo de licopeno son las guarderías, la escuela y el lugar de trabajo, en los que ya se están realizando acciones promotoras para el consumo de alimentos saludables, entre ellos las frutas y las verduras<sup>60</sup>.

Los cambios en la dieta y los patrones de estilo de vida se han considerado en los últimos años como elementos importantes para la promoción de salud en el mundo y los alimentos funcionales como una oportunidad para mantener o recuperar la salud. El reconocimiento de la relevancia del papel del licopeno en la salud humana requiere del trabajo de los profesionales de la nutrición y la salud para incrementar a través de la educación alimentaria su consumo y proponer a través de los resultados de investigaciones científicas sus niveles de ingesta diaria.

## Referencias

- Lorenzo O, Blanco-Colio L, Martín-Ventura J, Sánchez-Galán E, Ares-Carrasco S, Zubiri I, Egido J, Tuñón J. Nuevos mediadores implicados en la génesis de la aterosclerosis. *Clin Invest Atheroscl* 2009; 21: 25-33.
- McKenney J. Making informed choices: assessing efficacy and cost-benefit of therapeutic options for the management of mixed dyslipidemia. *J Manag Care Pharm* 2009; 15: 8-13.
- Liu Y, Zhang P, Wang W, Wang H, Zhang L, Wu W, Guo X. The characteristics of dyslipidemia patients with different durations in Beijing: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis* 2010; 9: 115.
- Galhardo R, Ferraz Da Silva E. Tomatoes and tomato products as dietary sources of antioxidants. *Food Rev Int* 2009; 25: 313-325.
- Mayor R. Estrés oxidativo y sistema de defensa antioxidante. *Rev Inst Med Trop* 2010; 5: 23-29.
- González-Gallego J, García-Mediavilla MV, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ. Fruit polyphenols, immunity and inflammation. *Br J Nutr* 2010; 104: S15-27.
- Crespo I, García-Mediavilla MV, Almar M, González P, Tuñón MJ, Sánchez-Campos S, González-Gallego J. Differential effects of dietary flavonoids on reactive oxygen and nitrogen species generation and changes in antioxidant enzyme expression induced by proinflammatory cytokines in Chang Liver cells. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 1555-1569.
- Shardell M, Alley D, Hicks G, El-Kamary S, Miller R, Semba R, Ferrucci R. Low serum carotenoid concentrations and carotenoid interactions predict mortality in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Nutr Res* 2011; 31: 178-189.
- Koh E, Charoenprasert S, Mitchell A. Effects of industrial tomato paste processing on ascorbic acid, flavonoids and carotenoids and their stability over one-year storage. *J Sci Food Agric* 2012; 92: 23-28.
- Vitale A, Bernatene E, Pomilio A. Carotenoides en quimiopreención: licopeno. *Acta Bioquím Clin Latinoam* 2010; 44: 195-238.
- Waliszewski K, Blasco G. Propiedades nutraceuticas del licopeno. *Salud Pública Mex* 2010; 52: 254-265.
- Lu R, Dan H, Wu R, Meng W, Liu N, Jin X, Zhou M, X, Zhou G, Chen Q. Lycopene features and potential significance in the oral cancer and precancerous lesions. *J Oral Pathol Med* 2011; 40: 361-368.
- Perdomo F, Cabrera Fránquiz F, Cabrera J, Serra-Manjem. Influence of cooking procedure on the bioavailability of lycopene in tomatoes. *Nutr Hosp* 2012; 27: 1542-1546.
- Shukla S, Gupta S, Ojha S, Sharma S. Cardiovascular friendly natural products: a promising approach in the management of CVD. *Natural Product Res* 2010; 24: 873-898.
- Kun, Y. Lule, U. Xiao-Lin, D. Lycopene: its properties and relationship to human health. *Food Rev Int* 2007; 22: 309-333.
- Veneroso C, Tuñón MJ, González-Gallego J, Collado PS. Melatonin reduces the cardiac inflammatory injury induced by acute exercise. *J Pineal Res* 2009; 47: 184-191.
- Dionisio N, García-Mediavilla MV, Sánchez-Campos S, Majano P, Benedicto I, Rosado JA, Salido GM, González-Gallego J. Hepatitis C virus NS5A and core proteins induce oxidative stress-mediated calcium signalling alterations in hepatocytes. *J Hepatol* 2009; 50: 872-882.
- Pastor A, Collado PS, Almar M, González-Gallego J. Microsomal function in biliary obstructed rats: Effects of S-adenosylmethionine. *J Hepatol* 1996; 24: 353-359.
- Almar M, Cuevas JM, García-López D, García-González C, Alvear-Ordenes I, De Paz JA, González-Gallego J. Changes in oxidative stress markers and NF-kappaB activation induced by sprint exercise. *Free Rad Res* 2005; 39: 431-440.
- Van Breemen RB, Pajkovic N. Multitargeted therapy of cancer by lycopene. *Cancer Lett* 2008; 269: 339-351.
- Mills L, Wilson H, Thies F. Lycopene inhibits lymphocyte proliferation through mechanisms dependent on early cell activation. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56: 1034-1042.
- Pennathur S, Maitra D, Byun J, Sliskovic I, Abdulhamid I, Saed G, Diamond M, Abu-Soud H. Potent antioxidative activity of lycopene: a potential role in scavenging hypochlorous acid. *Free Rad Biol Med* 2010; 49: 205-213.
- Di Tomo P, Canalli R, Ciavardelli D, Di Silvestre S, De Marco A, Giardinelli A, Pipino C, Di Pietro N, Virgili F, Pandolfi A.  $\beta$ -Caroteno and lycopene affect endothelial response to TNF- $\alpha$  reducing nitro-oxidative stress and interaction with monocytes. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56: 217-227.
- Simone R, Russo M, Catalano A, Monego G, Froehlich K, Boehm V, Palozza P. Lycopene inhibits NF-kB-mediated IL-8 expression and changes redox and PPAR signalling in cigarette smoke-stimulated macrophages. *PLoS One* 2011; 6: e19652.

25. Saedisomeolia A, Wood L, Garg M, Gibson P, Wark P. Lycopene enrichment of cultured airway epithelial cells decreases the inflammation induced by rhinovirus infection and lipopolysaccharide. *J Nutr Biochem* 2009; 20: 577-585.
26. Gouranton E, Thabuis C, Riollet C, Malezet-Desmoulin C, El Yazidi C, Amiot MJ, Borel P, Landrier JF. Lycopene inhibits proinflammatory cytokine and chemokine expression in adipose tissue. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 642-648.
27. Lorenz M, Fechner M, Kalkowsky J, Fröhlich K, Trautmann A, Böhm V, Liebisch G, Lehneis S, Schmitz G, Ludwig A, Baumann G, Stangl K, Stangl V. Effect of lycopene on the initial state of atherosclerosis in New Zealand White (NZW) rabbits. *PLoS One* 2012; 7: e38088.
28. Verschuren L, Wielinga P, van Duyvenvoorde W, Tijani S, Toet K, van Ommen B, Kooistra T, Kleemann R. A dietary mixture containing fish oil, resveratrol, lycopene, catechins, and vitamins E and C reduces atherosclerosis in transgenic mice. *J Nutr* 2011; 141: 863-869.
29. Konijeti R, Henning S, Moro A, Sheikh A, Elashoff D, Shapiro A, Said, J, Heber D, Cohen P, Aronson W. Chemoprevention of prostate cancer with lycopene in the tramp model. *Prostate* 2011; 70: 1547-1554.
30. Zhu J, Wang CG, Xu YG. Lycopene attenuates endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats by reducing oxidative stress. *Pharm Biol* 2011; 49: 1144-1149.
31. Kumar P, Kalonia H, Kumar A. Lycopene modulates nitric oxide pathways against 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity. *Life Sci* 2009; 85: 711-718.
32. Böhm V. Lycopene and heart health. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56:296-303. doi: 10.1002/mnfr.769
33. Burton B, Talbot J, Park E, Krishnankutti S, Eridisinghe I. Protective activity of processed tomato products on postprandial oxidation and inflammation: a clinical trial in healthy weight men and women. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56: 622-631.
34. McEneny J, Wade L, Young I.S, Masson L, Duthie G, McGinty A, McMaster C, Thies F. Lycopene intervention reduces inflammation and improves HDL functionality in moderately overweight middle-aged individuals. *J Nutr Biochem* 2012. doi:10.1016/j.jnutbio.2012.03.015
35. Kim O, Yoe H, Kim H, Park J, Kim J, Lee S, Lee J, Lee K, Jang Y, Lee J. Independent inverse relationship between serum lycopene concentration and arterial stiffness. *Atherosclerosis* 2010; 208: 581-586.
36. Yeo H, Kim O, Lim H, Kim J, Lee J. Association of serum lycopene and brachial-ankle pulse wave velocity with metabolic syndrome. *Metab Clin Exp* 2010; 60: 537-543.
37. Mackinnon ES, Rao AV, Josse RG, Rao LG. Supplementation with the antioxidant lycopene significantly decreases oxidative stress parameters and the bone resorption marker N-telopeptide of type I collagen in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1091-1101.
38. Magbanua M, Roy R, Sosa E, Weinberg V, Federman S, Mattie M, Hughes-Fulford M, Simko J, Shinohara K, Haqq C, Carroll P, Chan J. Gene expression and biological pathways in tissue of men with prostate cancer in a randomized clinical trial and lycopene and fish oil supplementation. *PLoS One* 2011; 6: e24004.
39. van Breemen R, Sharifi R, Viana M, Pajkovic N, Zhu D, Yuan L, Yang Y, Bowen P, Stacewicz-Sapuntzakis M. Antioxidant effects of lycopene in african american men with prostate cancer or benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. *Cancer Prev Res* 2011; 4: 711-718.
40. Story E, Kopec R, Schwartz S, Harris G. An update on the health effects of tomato lycopene. *Annu Rev Food Sci Technol* 2010; 1: 189-210.
41. Yeon J, Kim H, Sung M. Diets rich in fruits and vegetables suppress blood biomarkers of metabolic stress in overweight women. *Prevent Med* 2012; 54: S109-S115.
42. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. Fomento del consumo mundial de frutas y verduras (2004). Disponible en: <http://who.int/dietphysicalactivity/fruit/en> [acceso 13/7/12].
43. Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria EFSA (2010). EU Menu. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/datex/datexumenu.htm> [acceso 15/3/12].
44. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) Statistical Database, Food Balance Sheets. Disponible en: <http://faostat.fao.org/faostat/form?collection=FBSDomain=FBServlet=Ihasbulk=version=extlanguage=EN> [acceso 21/6/12].
45. Jacoby E, Keller I. La promoción del consumo de frutas y verduras en América Latina: buena oportunidad de acción intersectorial por una alimentación saludable. *Rev Chil Nutr* 2006; 33: 226-231.
46. Hodge A, Cunningham J, Maple-Brown L, Dunbar T, O'Dea K. Plasma carotenoids are associated with socioeconomic status in an urban Indigenous population: an observational study. *BMC Public Health* 2011; 11: 76.
47. Ordóñez A, Balanza M, Martín F, Flores C. Estabilidad del carotenoid licopeno en tomates en conserva. *Inform Tecnol* 2009; 20: 31-37.
48. Torresani M. Asociación entre riesgo cardiovascular y consumo de licopeno en mujeres pre y post menopáusicas. *Arch Latinoam Nutr* 2009; 59: 120-17.
49. Rao AV, Waseem Z, Agarwal S. Lycopene contents of tomatoes and tomato products and their contribution to dietary lycopene. *Food Res Intl* 1998; 31: 737-741.
50. Rao A, Amanat A. Biologically active phytochemicals in human health: Lycopene. *Int J Food Prop* 2007; 10: 279-288.
51. Sesso H, Liu S, Gaziano J, Buring J. Dietary lycopene, tomato-based food products and cardiovascular disease in women. *J Nutr* 2003; 133: 2336-2341.
52. Rao A y Agarwal S. Role of oxidant lycopene in cancer and heart disease. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 563-569.
53. Rao A, Shen H. Effect of low dose lycopene intake on lycopene bioavailability and oxidative stress. *Nutr Res* 2002; 22: 1125-1131.
54. European Food Information Council (EUFIC) Consumo de frutas y verduras en Europa. Disponible en <http://www.eufic.org/article/es/expid/Consumo-frutas-verduras-Europa> [acceso 3/8/12].
55. Diwadkar-Navsariwala V, Novotny J, Gustin D, Sosman J, Rodvold K, Crowell J, Stacewicz-Sapuntzakis M, Bowen P. A physiological pharmacokinetic model describing the disposition of lycopene in healthy men. *J Lipid Res* 2003; 44: 1927-1939.
56. Ramos Gordillo M, Cabrera Fránquiz F, Pérez Lorenzo Y, Cabrera Oliva J, Yedra M, Sánchez Villegas A. Validation of a questionnaire of lycopene frequency intake. *Nutr Hosp* 2012; 27: 1320-1327.
57. Valero MA, Vidal A, Burgos R, Calvo FL, Martínez C, Luengo LM, y Cuerda C. Meta-analysis on the role of lycopene in type 2 Diabetes Mellitus. *Nutr Hosp* 2011; 26: 1236-1241.
58. Organización Mundial de Salud (2008). WHO European action plan for food and nutrition 2007-2012. OMS Copenhagen, Dinamarca. Disponible en: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0017/74402/E91153.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/74402/E91153.pdf) [acceso 21/6/12].
59. Scientific Opinion of the Panel of Food Additives, Flavourings, Pro essing Aids and Materials in Contact with Food. Use of lycopene as a food colour. The EFSA Journal 2008; 674: 1-66. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/es/dir3164/doc17035.html> [acceso 21/6/12].
60. Story M, Kaphingst K, Robinson-O'Brien R, Glanz K. Creating healthy food eating environments: policy and environmental approaches. *Annu Rev Public Health* 2008; 29: 253-272.
61. Brow M, Ferruzzi M, Nguyen M, Cooper D, Eldridge A, Schwartz S, White, W. Carotenoid bioavailability is higher from salads ingested with full-fat than with fat-reduced salad dressing as measured with electrochemical detection. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 396-403.
62. Burri B, Nguyen T, Neidlinger T. Absorption estimates improve the validity of the relationship between dietary and serum lycopene. *Nutrition* 2010; 26: 82-89.
63. Fabian E, Elmadfa I. The effect of daily consumption of probiotic and conventional yoghurt on oxidant and anti-oxidant parameters in plasma of young healthy women. *Int J Vitam Nutr Res* 2007; 77: 79-88.