

# Justificación para el empleo del licopeno biológico en las mujeres con menopausia

Cosimo Oliva, Pietro Cazzola

## Licopeno

El licopeno (nombre que viene del término neolatino *lycopersicum* con el cual se indicaba el tomate) es un pigmento natural rojo sintetizado por las plantas y por los microorganismos, pero no por los animales. Desde el punto de vista químico, el licopeno es un carotenoide, un isómero a cíclico del  $\beta$ -caroteno. Se trata de un hidrocarburo insaturado con 11 dobles enlaces conjugados y 2 no conjugados (Figura 1).

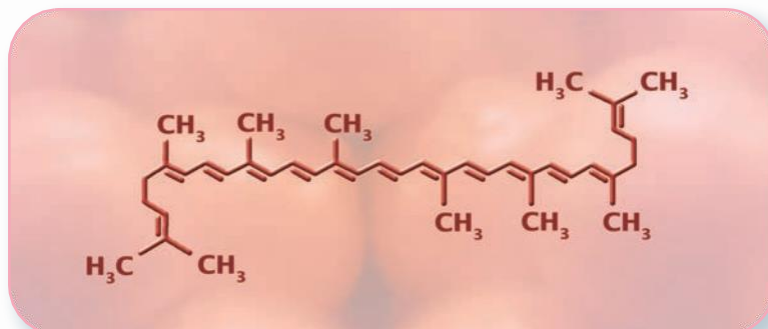
Siendo un polieno, este ayuda a la isomerización *cis-trans* que puede ser inducida por la luz, por la energía térmica y por las reacciones químicas. En su forma natural el licopeno se encuentra en forma isomérica *trans* que es termodinámicamente más estable (1, 2).

En el organismo humano el licopeno está presente tanto en el plasma como en los tejidos (hígado, testículos, glándulas suprarrenales, próstata y cutis), principalmente en forma *cis*, en algunos órganos (próstata y testículos) los isómeros *cis* representan más del 80% del licopeno recuperado (3, 4).

Debido a su característica lipófila el licopeno se encuentra en el suero concentrado en la fracción relativa al LDL y VLDL (5).

El licopeno está presente en el tomate, en la sandía, en el pomelo rosa, en el albaricoque y en la guayaba rosa. Más del 80% del licopeno que se encuentra en el cuerpo humano, deriva del consumo de tomate o de productos de este derivados (salsas, zumos, concentrados, etc.) (6).

**Figura 1.**  
Fórmula química del licopeno



El contenido de licopeno en las bayas de tomate depende de la variedad y del grado de madurez. Los tomates maduros pueden contener de 30 a 100 mg de licopeno por kg de producto fresco (7).

El licopeno proveniente del consumo de tomate fresco o del zumo de tomate tiene una baja biodisponibilidad, cremas y concentrados de tomate se caracterizan sin embargo por una mayor biodisponibilidad, como consecuencia directa del proceso que comporta la trituración de los tejidos y algunos tratamientos térmicos que aumentan la relación entre los isómeros *cis-trans* (8-14).

La biodisponibilidad del licopeno está muy influida por diversos factores entre los cuales la conformación isomérica (los isómeros *cis* están más biodisponibles respecto a los *trans*). El estado físico (grado de cristalización y dimensiones de los cristales de licopeno) y la concomitante asunción de lípidos en la dieta. Los lípidos, de hecho, favorecen la estabilización del licopeno durante la digestión, su absorción a nivel de la mucosa intestinal (disuelto en los quilomicrones) y el transporte a los tejidos a través del círculo sanguíneo (13).

El metabolismo *in vivo* del licopeno ha sido precisado recientemente por *Mein JR et al.* (15) que han subrayado la importancia de sus metabolitos para determinar las numerosas actividades biológicas (Figura 2).

**Figura 2.**  
Posibles actividades del  
licopeno.  
Modificada por (15).



A diferencia del  $\beta$ - caroteno, el organismo no convierte el licopeno en vitamina A y esto tendría que explicar entonces sus funciones con mecanismos diversos de esta última (16), aunque si la similitud de la estructura química de un metabolito suyo, el ácido apo-10 -licopenoico, con el ácido cíclico-retinoico podría hacer pensar a la existencia de receptores comunes (15).

### Propiedades antioxidantes

El organismo humano extrae la energía necesaria para su funcionamiento del metabolismo oxidativo de los macronutrientes introducidos con la alimentación, este último, sin embargo, produce especies reactivas del oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS) que, en exceso respecto a las enzimas antioxidantes endógenas (glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa), pueden dañar los lípidos, proteínas y ADN: se trata del llamado “estrés oxidativo”.

Los carotenoides, en general, funcionan interceptando los ROS y RNS e inactivando estas moléculas con una transferencia de energía. Esta energía puede ser disipada en forma de calor en el ambiente acuoso circunstante o destruir el mismo carotenoide.

Para que los carotenoides sean antioxidantes eficaces deben estar presentes en una concentración adecuada en la sede específica donde se producen los ROS y los RNS (17).

La mayor parte de la actividad biológica del licopeno viene adscrita a sus propiedades antioxidantes. Entre los carotenoides naturales, el de *in vitro* ha mostrado de poseer la más elevada capacidad de recolectar radicales libres (18) y de estar en grado de inactivar el oxígeno con una eficacia de 2 y 10 veces superior respecto al  $\beta$ -caroteno y al  $\alpha$ -tocoferol (19). Numerosos estudios *in vivo* han puesto en evidencia que los tomates y sus derivados reducen los daños al ADN (20, 21), reduciendo la susceptibilidad al estrés oxidativo de los linfocitos (22, 23) y disminuyen la oxidación del LDL o la peroxidación lipídica (24, 25).

## **Inducción de las enzimas de la fase II**

Las enzimas de la fase I y II del metabolismo actúan, además de sobre fármacos, con respecto a diversos compuestos, como las sustancias ambientales, las contaminantes, los cancerígenos, las sustancias alimentarias y los productos endógenos.

Las enzimas de la fase I, como el citocromo P450, catalizan el añadido de oxígeno a los cancerígenos y aumentan por lo tanto su reactividad y los conductos del ADN (bioactivación) (26). En general, las enzimas de la fase II aumentan hidrofiliidad de los cancerígenos y potencian su detoxificación y excreción (27).

En los últimos años se han acumulado evidencias que indican que los efectos beneficiosos del licopeno sean en parte debidos a la inducción de las enzimas que detoxifican de la fase II (28).

En particular, se ha demostrado que la implementación de la dieta con licopeno aumenta significativamente la activación de enzimas como la glutatión reductasa, la glutatión S-transferasa y la quinona reductasa (29).

## **Inhibición de la proliferación celular**

Los efectos inhibidores del licopeno sobre el crecimiento celular se han demostrado por primera vez por Levy et al (30).

Sucesivamente estos últimos se han confirmado sobre varias líneas celulares neoplásticas (31-33) y no (34). Recientemente se ha puesto en evidencia que la suplementación con licopeno reduce *in vivo* las metástasis de tumores experimentales y que tal efecto se puede llevar a la acción sobre la proliferación celular, sobre la invasión tumoral y sobre la angiogénesis (35).

Existen datos que indican que parte de la acción inhibitoria sobre el crecimiento celular ejercitado por el licopeno parece atribuible a la inducción de la apoptosis (36-38). Es necesario sin embargo destacar que *in vivo* la acción quimio-protectora del licopeno y de sus metabolitos con respecto a los tumores está influenciada por numerosos factores ambientales (ej. entidad del estrés oxidativo inducido por el humo del tabaco o por el consumo de alcohol) que pueden interferir también negativamente: por tanto son necesarios posteriores estudios que consientan establecer cuáles son las dosificaciones óptimas de este carotenoide para una eficaz prevención de los tumores (15).

## Uniones comunicantes

Las uniones comunicantes (o *gap junctions*) son canales presentes entre célula y célula que hacen posible el intercambio de nutrientes, de productos de degradación y de informaciones.

Cada unión comunicante está formada por doce estructuras proteicas llamadas conexinas (seis para cada elemento celular) de las cuales, la Cx43 es la mayor expresada. Las uniones comunicantes están implicadas en el control del crecimiento celular a través de respuestas adaptativas (diferenciación, proliferación y apoptosis (40).

Estudios experimentales han demostrado que el licopeno aumenta la expresión de la Cx43 en algunas líneas celulares de carcinoma mamario humano (41, 42).

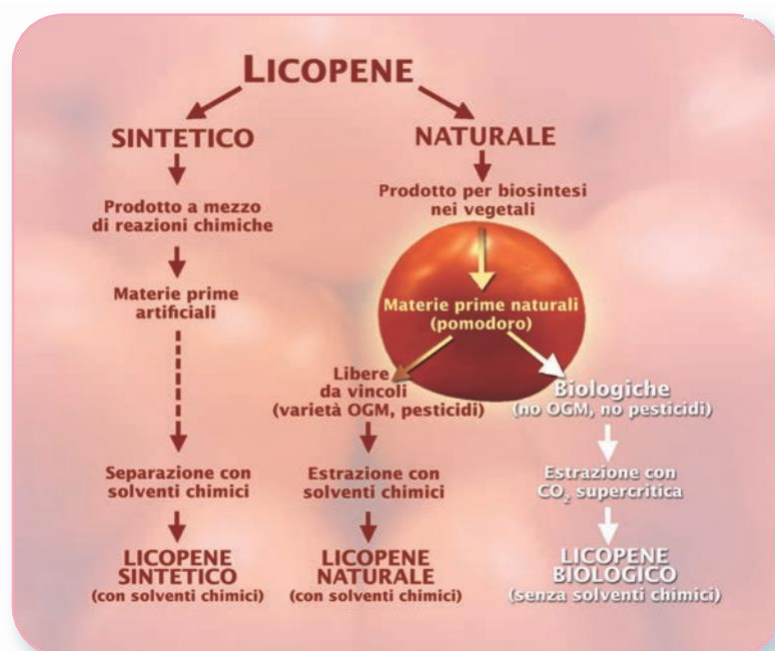
Para una correcta interpretación de los resultados de los estudios llevados a cabo in vivo sobre el licopeno es necesario recordar que estos se han seguido utilizando tomates o sus derivados. Estos últimos, además del licopeno, contienen otros numerosos micronutrientes y fotoquímicos, incluidos otros carotenoides, polifenoles, vitamina C y vitamina E que pueden potenciar la actividad biológica (15).

Esta observación ha representado el presupuesto para desarrollar a nivel industrial un método productivo del licopeno que consiste tanto en mantener intactas sus propiedades naturales como de conservar el entorno bioquímico útil por sus efectos sobre la salud.

## Producción de licopeno (7)

El licopeno actualmente en comercio o utilizado para la preparación de integradores alimentarios u otros productos se puede producir por síntesis química (licopeno sintético) o extraído de los vegetales que lo producen y lo acumulan naturalmente según dos modalidades (licopeno natural, licopeno biológico) (Figura 3).

**Figura 3.**  
Esquema de los tres diversos métodos de producción del licopeno.



## Licopeno sintético

El licopeno sintético se produce a partir de materias primas sintéticas disueltas en solventes orgánicos. El proceso comúnmente utilizado (proceso de Witting) es largo y complejo y prevé, en las fases finales, la condensación de dos productos intermedios (el fosfometanosulfonato, un iluro de fósforo y la C10-dialdehídos), disueltos en tolueno en presencia de sodio metilóxido, para formar cristales de licopeno bruto que después se purifican a través de filtraciones y recristalización.

Los cristales de licopeno obtenidos son de grandes dimensiones, de forma regular y carentes de impuridad. En el producto final el licopeno está muy concentrado (90-95% en peso), se degrada con facilidad y presenta problemas de baja biodisponibilidad. Es de hecho conocido que, a paridad de otras condiciones, la biodisponibilidad del licopeno aumenta al disminuir las dimensiones de los cristales. Estudios científicos han demostrado que, a paridad de otras condiciones, reduciendo las dimensiones de los cristales de licopeno de 5  $\mu\text{m}$  a 0,5  $\mu\text{m}$  la biodisponibilidad del licopeno aumenta en un 30% (43). Los integradores alimentarios a base de licopeno sintético se obtienen diluyendo el producto de síntesis hasta concentraciones variables entre el 1% y el 10% en peso con lípidos e incorporando conservantes y otros compuestos químicos exógenos. El licopeno sintético puede contener residuos de los solventes orgánicos utilizados durante el proceso productivo y otras impurezas (materias primas no reaccionadas, intermedios de reacción, productos secundarios) potencialmente tóxicos también a bajas concentraciones. La C25-aldehídos (apo-12'-licopenal) es un producto secundario que se forma durante el proceso de producción del licopeno sintético. La toxicidad de este compuesto es muy elevada y por lo tanto su concentración debe ser reducida al mínimo a través de procesos de purificación para salvaguardar la calidad y la seguridad del producto final.

## Licopeno natural

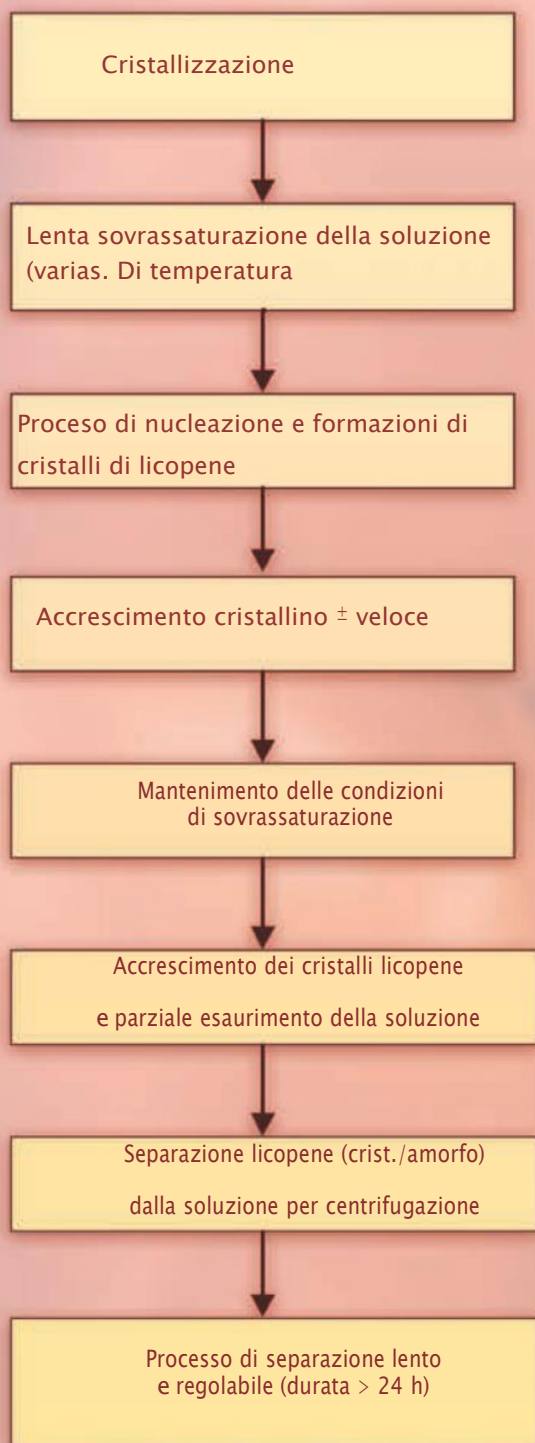
La extracción del licopeno de las bayas de tomate maduras puede ser efectuada con un proceso tradicional, que usa solventes orgánicos tóxicos para la salud humana y nocivos para el ambiente (licopeno natural) o un proceso innovador que utiliza dióxido de carbonó en condiciones supercríticas como único solvente extractivo (licopeno biológico).

El licopeno natural se extrae del tomate fresco o de los desechos de elaboración de la industria del tomate (mondas) mediante el uso de solventes químicos orgánicos (cloroformo, hexano, etc.) de donde viene separado para cristalizar (Figura 4).

La extracción no es selectiva y lleva en solución, además del licopeno, también cantidades consistentes de otras sustancias lipófilas presentes en el tomate ( $\beta$ -caroteno, luteína, zeaxantina, astaxantina, fitoeno, fitoflueno, tocoferol, tocotrienol, esteroides vegetales, aminoácidos aromáticos y ácidos grasos poliinsaturados).

Las sustancias co-extraídas con el licopeno, presentes en las aguas madres de cristalización, en parte co-precipitan y quedan incluidas en los cristales de licopeno como impuridad. Tales impurezas son de origen vegetal y, fundamentalmente, no resultan tóxicas para el organismo humano, es más, parecen actuar sinérgicamente con el licopeno potenciando la actividad antioxidante del extracto. Además, estas determinan la formación de cristales más pequeños y menos regulares respecto a aquellos del licopeno sintético con una consecuente mejora de su biodisponibilidad. La presencia de impuridad determina, de todas formas, un incremento de la

Proceso tradizionale con solventi organici  
Separazione licopene-solvente



Prodotto con struttura cristallina e/o amorfa. Presenza di impurità tossiche inglobate e/o adsorbite sui cristalli di licopene. Prodotto con basse caratteristiche di biodisponibilità.

Proceso innovativo con Co2 supercritica  
Separazione licopene-solvente



Soluzione sovra-satura di licopene in olio vegetale, priva di impurità tossiche e con ottime caratteristiche di biodisponibilità

Figura 4.

Separación soluto-solvente: proceso con solventes químicos tradicionales y con CO<sub>2</sub>

toxicidad del licopeno natural en cuanto, proporcionalmente a su cantidad, en los cristales de licopeno se absorben residuos de los solventes utilizados para la extracción y otros contaminantes (pesticidas, dioxina, metales pesantes, etc.) eventualmente presentes en el tomate fresco.

Este último problema, particularmente sentido cuando se usan los deshechos de elaboración (los pesticidas y los contaminantes se concentran en las mondas) se debe al hecho de que para la extracción del licopeno natural pueden utilizarse bayas de tomate no sujetas a particulares restricciones y/o vínculos productivos. Pueden entonces ser usadas variedades de tomates genéticamente modificadas (OGM) y tomates con residuos de pesticidas y metales pesados fuera de los límites consentidos por el consumo alimenticio. El licopeno natural puede ser “purificado” y hecho menos tóxico mediante recristalización con consiguiente pérdida de rendimiento y de gran parte de las ventajas de las sinergias debidas a las sustancias co-extraídas. También en este caso el licopeno en el producto final es extremadamente concentrado (cerca del 60% en peso) y debe ser diluido con lípidos para la formulación de integradores alimentarios.

### **Licopeno biológico**

El licopeno biológico se obtiene a través de una extracción con dióxido de carbonó en condiciones supercríticas (44, 45) a partir de una matriz liofilizada de tomate preparada a partir de bayas maduras cultivadas con métodos biológicos que excluyen el uso de variedades genéticamente modificadas y de productos químicos de síntesis (fertilizantes, antiparasitarios, pesticidas) y adoptan estrategias de lucha biológica contra las enfermedades vegetales, según lo establecido en el reglamento CEE CE834/07 y CE 889/08. La ausencia de solventes orgánicos tóxico-nocivos en el proceso de extracción excluye la posibilidad de contaminación en el producto final. Por estas razones, el extracto resulta natural al 100% y completamente ausente de residuos de solventes orgánicos y/o de otras sustancias químicas toxico-nocivas.

Como el licopeno natural, el biológico, contiene otros carotenoides y moléculas bioactivas presentes naturalmente en el tomate que contribuyen sinérgicamente a los efectos beneficiosos del licopeno y aumentan la estabilidad y biodisponibilidad (46).

Estas sustancias, presentes también en cantidades superiores a aquella del licopeno, conservan sus características bioquímicas y su actividad en el extracto. El licopeno biológico posee por tanto, una actividad antioxidante muy superior respecto a una solución de licopeno sintético o natural de igual concentración (datos CNR no *publicados*).

El licopeno biológico presenta la máxima predisposición para el proceso de asimilación ya que no se presenta en forma cristalina sino como solución súper-natura de licopeno en un aceite rico en ácidos grasos saturados (oleorresina) (Figura 5).

Esta característica está muy conectada con la tecnología de producción. De hecho la extracción del licopeno del tomate con CO<sub>2</sub> supercrítica se favorece gracias a la presencia de sustancias lipídicas (procedentes de las propias matrices de extracción) las sustancias lipídicas, durante la separación de la fase sólida de aquella supercrítica, impiden al licopeno agregarse en las estructuras cristalinas dando origen a un producto donde el licopeno está íntimamente y uniformemente rodeado de sustancias lipídicas y otros compuestos de co-extracción.

**Figura 5.**

Oleoresina extraída mediante CO<sub>2</sub> supercrítica (licopeno biológico).



Los lípidos, además, favorecen la formación de las micelas/emulsiones a través de las cuales los carotenoides son absorbidos por los enterocitos y llevados a los tejidos a través del flujo hemático. Algunos estudios científicos demuestran además que, a igualdad de otras condiciones, la biodisponibilidad del licopeno es significativamente más elevada si se consume en presencia de  $\beta$ -caroteno y lípidos vegetales (47).

La biodisponibilidad del licopeno biológico se incrementa posteriormente por la presencia de una mayor cantidad de isómeros cis respecto a los otros tipos de licopeno.

## **Menopausia**

Con el término *menopausia* [del griego *meno*/mes y *pausis*/interrupción] se refiere a la desaparición permanente de la menstruación que sigue a la pérdida de la función ovárica. Tal estado de la mujer se define de modo retrospectivo, es decir, cuando la amenorrea en la mujer dura más de 12 meses.

La transición del estado fértil a la menopausia se inicia aproximadamente cuatro años antes de la propia menopausia y se caracteriza por las irregularidades del ciclo menstrual causadas por el aumento de la frecuencia de los ciclos de no ovulación. Actualmente la edad media en la cual se manifiesta la menopausia es de 51 años y en función del aumento de la esperanza de vida el periodo post-menopáusico puede alargarse durante 30-35 años.

El periodo peri menopausia está marcado por la aparición de síntomas vasomotores (sofocos de calor y sudoración nocturna), vaginales (sequedad) y del sueño cuya intensidad cambia de sujeto a sujeto.

Con la llegada de la menopausia las mujeres presentan un mayor riesgo de sucesos cardiovasculares y de osteoporosis.

### **Menopausia, sofocos de calor y licopeno**

Los sofocos de calor representan el principal síntoma de la menopausia. Estos se describen como una progresiva sensación de calor que se difunde por toda la parte superior del cuerpo. Cada sofoco dura de 1 a 5 minutos y puede venir acompañada con sudores y palpitaciones. Estas últimas crean en la mujer una situación incómoda y un estado de ansiedad. La



sintomatología vasomotora inicia antes de la menopausia, alcanza el pico en 2 o 3 años desde la menopausia y sucesivamente desaparece gradualmente en la mayor parte de las mujeres (48).

Desde el punto de vista fisiopatológico los sofocos de calor se asocian a una vasodilatación periférica con un aumento del flujo hemático y de la temperatura corpórea. Según recientes estudios los sofocos vendrían provocados por ligeras elevaciones de la temperatura profunda debidas a un aumento del tono noradrenérgico (49).

Se ha puesto en evidencia que las mujeres con postmenopausia que sufren de sofocos de calor, respecto a aquellas que no los sufren, tienen una actividad antioxidante plasmática baja y una elevada concentración de per oxidación lipídica (50).

Los resultados de un estudio llevado a cabo en mujeres sanas en postmenopausia indican que la suplementación con licopeno reduce in vivo los daños producidos por el estrés oxidativo y sugieren que la ingesta de este y de otros carotenoides por parte de la población femenina pueda mejorar los síntomas (51).

### **Menopausia, riesgo cardiovascular y licopeno**

Algunos estudios epidemiológicos indican que en las mujeres en edad reproductiva la morbilidad y la mortalidad cardiovascular se reducen, pero que estas aumentan de modo significativo en las mujeres más ancianas, especialmente después de la menopausia (52, 53).

Puesto que la principal condición patológica en la base de los eventos cardiovasculares está representada por la aterosclerosis, surge la pregunta de cuáles puedan ser los factores de riesgo de tal afección que se potencian por la menopausia o que aparecen en dicho periodo.

Numerosas son las evidencias que indican que la disminución de estrógenos durante la menopausia natural causa, en 3-5 años de la parada de la menstruación, un aumento de los triglicéridos, del colesterol total y del LDL (54, 56), mientras que en el caso de la menopausia quirúrgica después de 6 semanas de la ovariectomía se verifica un significativo incremento de la Lp(a) (partícula altamente aterogénica) (57, 58). Además en la menopausia se presenta con mayor frecuencia, respecto a las jóvenes, el desarrollo de hipertensión, que después de los 55 años se convierte más común en las mujeres que en los hombres (53, 59).

Antes de que se evidencien clínicamente los eventos cardiovasculares finales (infarto e ictus), que no son otra cosa que los efectos terminales de la aterosclerosis, la pared arterial como resultado de la acción perjudicial continua ejercida por los diferentes factores de riesgo se somete a un mal funcionamiento que afecta principalmente al endotelio y por este motivo se define "disfunción endotelial".

El endotelio, de hecho, como respuesta a estímulos físicos y químicos regula el tono vascular a través de la liberación de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico (NO), la prostaciclina y bradiquinina, y de moléculas vasoconstrictoras como la endotelina y la angiotensina II.

En este contexto, el NO es el principal mediador de todos los efectos vaso protectores pues además de ser un potente vasodilatador también posee propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas y antitrombóticas (60).

La baja biodisponibilidad de NO, por poca producción y/o aumentada inactivación a causa de los radicales, es responsable de la aparición de la disfunción endotelial que precede y favorece el desarrollo de la aterosclerosis.

La disfunción endotelial está entonces presente en los estadios pre-clínicos de la aterosclerosis y puede evidenciarse, mediante la medida del flujo hemático a nivel de la arteria braquial después de oportunas estimulaciones, cuando las alteraciones estructurales de los vasos no se han percibido aún con la ecografía endovascular y con la angiografía.

Si bien hay varios estudios que evidencian que en las mujeres con menopausia (edad entre 53 y 58 años) es frecuente la presencia de disfunción endotelial (alterada vasodilatación endotelio-dependiente) (61-63), queda aclarar aún si se deba a la menopausia o a la edad, aunque si en numerosas evidencias indican un papel importante de los estrógenos endógenos e el mantenimiento de la función endotelial (64-73).

En las mujeres con menopausia los estudios clínicos sobre la terapia hormonal sustitutiva (con estrógenos o con estrógenos y progestágenos) han dotado resultados diversos con respecto a los efectos sobre la función endotelial [para una amplia reseña vea *Bechlioulis A et al.* (74)].

Recientes indicaciones indican sin embargo que los efectos de los estrógenos sobre la fisiopatología vascular son muy complejos y dependen del estado en el que se encuentre la pared arterial: son beneficiosos en los vasos sin lesiones o con lesiones ateroscleróticas iniciales, mientras que son perjudiciales en los casos con lesiones avanzadas (74-77).

Es necesario recordar que en las líneas-guía más recientes la terapia hormonal sustitutiva no se recomienda para la prevención (primaria o secundaria) de las enfermedades cardiovasculares (52, 78).

Se sabe desde hace tiempo que, respecto a las poblaciones nórdicas, los habitantes del área mediterránea tienen una menor incidencia de eventos cardiovasculares y eso se ha atribuido a su dieta. El elemento crucial de la dieta mediterránea, en la determinación de este efecto beneficioso, se representa por el consumo de tomates, cuyo constituyente principal es el licopeno (79).

Varios estudios epidemiológicos han sugerido de hecho que la ingesta de alimentos con licopeno, así como sus concentraciones hemáticas, son inversamente correlacionadas con la incidencia de la enfermedad cardiovascular (80,81).

En una reciente y amplia reseña llevada a cabo por Mordente et al. (82) se ha evidenciado que los datos en literatura no son únicos. A esta finalidad es necesario subrayar que la mayoría de los estudios indica la existencia de una significativa asociación inversa entre niveles plasmáticos o tisulares de licopeno e incidencia de la enfermedad cardiovascular o de sus factores de riesgo (82).

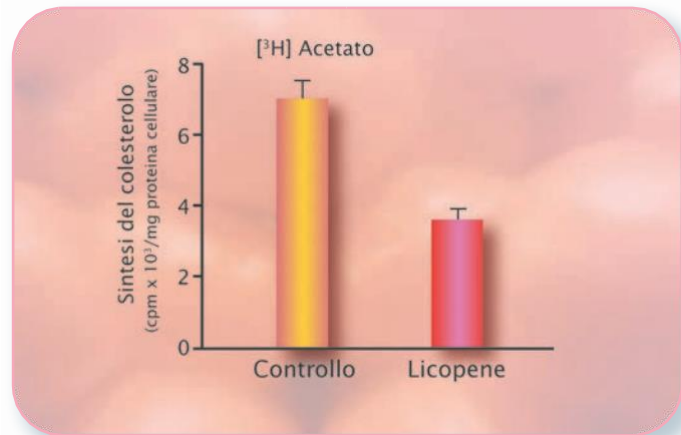
Respecto a estos últimos, algunas investigaciones indican que el licopeno puede actuar favorablemente sobre varios de esos.

Se ha demostrado que el licopeno o los productos que lo contienen son capaces de reducir la síntesis de colesterol inhibiendo el HMG-CoA reductasa (83) (Figura 6), de disminuir la oxidación del LDL (84,85), de contribuir a la bajada de la presión en los pacientes con hipertensión (86) y de desarrollar un efecto antitrombótico reduciendo la activación y la agregación plaquetaria (87, 88).

**Figura 6.**

Efecto del licopeno sobre la síntesis del colesterol en los macrófagos.

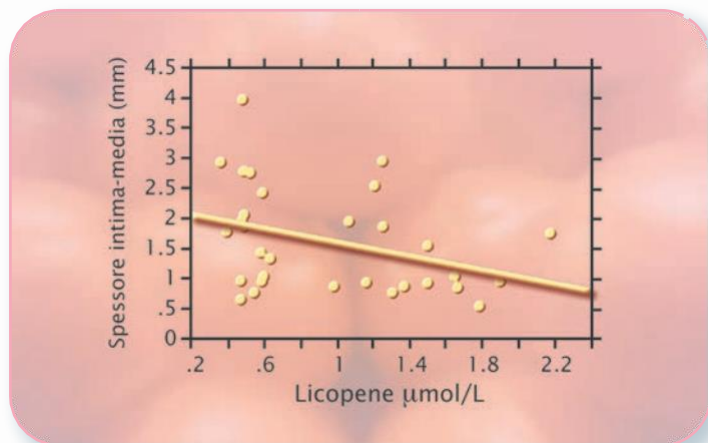
Modificada por (83).



La acción que el licopeno ejercida sobre los factores de riesgo cardiovascular puede explicar la mejoría que este determina in vivo sobre la función endotelial (89, 90) y sobre el desarrollo inicial de la aterosclerosis (91, 92) (Figura 7).

**Figura 7.**

Relación entre espesor máximo intima-media (IMT<sub>max</sub>) en función de las concentraciones plasmáticas del licopeno. Modificada por (91).



### Menopausia, osteoporosis y licopeno

El hueso es un tejido dinámico en continua renovación a través de un proceso de remodelación que empareja la eliminación del tejido viejo a obra de los osteoclastos y la producción de nuevo tejido por parte de los osteoblastos. El proceso de remodelación es el resultado de interacciones entre células y otros agentes moleculares incluidas hormonas, factores de crecimiento y citocinas. Las alteraciones del proceso de remodelación son la base de las enfermedades metabólicas del hueso. Entre estas la más importante es la osteoporosis, que se caracteriza por una reducción de masa ósea u por un deterioro de la micro arquitectura del hueso que causa fragilidad y un aumento del riesgo de fracturas. La osteoporosis afecta prevalentemente a las mujeres con menopausia, después de la insuficiencia estrogénica. Esta enfermedad en estado “silencioso” es verificable en un 25% de las mujeres con menopausia. Se ha puesto en evidencia que a causa de la osteoporosis las mujeres con 50 años de edad tienen un riesgo del 40% de tener fracturas de la cadera, de la columna vertebral y del antebrazo por el resto de su vida (93).

Esto se verifica porque en la postmenopausia la remodelación ósea está más activa, pero la absorción no está adecuadamente equilibrada por la formación nueva de hueso (94). En la patogénesis de la osteoporosis uno de los factores implicados es el estrés oxidativo (95).

De hecho algunos estudios llevados a cabo en animales e investigaciones epidemiológicas en mujeres con osteoporosis indican que en tal afección los marcadores del estrés oxidativo aumentan. Mientras que la activación antioxidante plasmática y del tejido óseo se reducen (96, 97).

El estrés oxidativo actúa sobre todo en los osteoclastos.

El peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) producido por las células endoteliales en estrecha colaboración con los osteoclastos y el  $H_2O_2$  formado por estos últimos, además de participar en su formación, diferenciación y motilidad, potencia la actividad y el reabsorción ósea (98, 99).

La fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP) que se encuentra en la superficie de los osteoclastos actúa con el  $H_2O_2$  y produce especies reactivas del oxígeno (ROS) que son altamente destructivas para el colágeno y para las otras proteínas, con consiguiente reabsorción ósea (100).

Se conoce poco acerca del papel del estrés oxidativo sobre los osteoblastos, sin embargo existen pruebas que en estas células las ROS causan muerte celular y reducción de la fosfatasa alcalina (101).

Señalado ya con anterioridad, en la menopausia el estrés oxidativo que se verifica a nivel del tejido óseo es esencialmente reconducible a la falta de estrógenos, los cuales, además de inhibir la producción de ROS, tienen también propiedades antioxidantes directas (102-104).

En este contexto algunos estudios han puesto en evidencia cuál pueda ser el rol protector que el licopeno hace a cargo del tejido óseo en las mujeres con postmenopausia.

Ante todo es necesario destacar que se ha demostrado que el licopeno inhibe tanto la formación de los osteoclastos como su producción de ROS, mientras que a nivel del comportamiento osteoblasto es un promotor de la proliferación celular (105, 106).

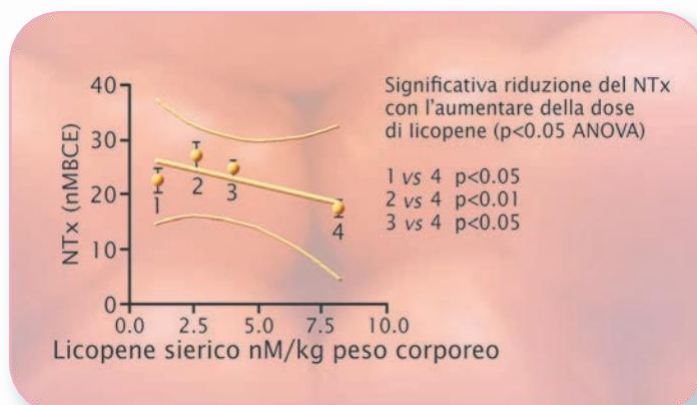
Estudios epidemiológicos han resaltado que las mujeres con postmenopausia y con osteoporosis, respecto a aquellas carentes de esta alteración del metabolismo óseo, tienen más bajas concentraciones plasmáticas de licopeno (107).

Por otra parte recientemente se ha demostrado que en las mujeres con postmenopausia la suplementación con licopeno aumenta la concentración plasmática de este último y contemporáneamente reduce significativamente los marcadores de la reabsorción ósea (108) (Figura 8).

**Figura 8.**

En mujeres con menopausia los niveles de suero de licopeno (reagrupados por cuartil) se asocian positivamente a la reducción de los marcadores de la reabsorción ósea (NTx = cross-linked N-telopeptide del colágeno de tipo I).

Modificada por (98).



A largo plazo el efecto beneficiosos del licopeno sobre el tejido óseo es atestiguado por la significativa reducción de las fracturas de cadera y de las fracturas no vertebrales, como se indica en los datos del *Framingham Osteoporosis Study* (109).

## Conclusiones

La postmenopausia es un periodo de la vida de la mujer en el cual las variaciones hormonales determinan un aumento de riesgo de patologías crónicas como la enfermedad cardiovascular o la osteoporosis. En la patogénesis de estas afecciones un papel determinante lo desempeña el estrés oxidativo. El licopeno es un carotenoide presente en el tomate que numerosos estudios han demostrado tener una actividad antioxidante tanto *in vitro* como *in vivo*.

En las mujeres con postmenopausia la suplementación con caroteno reduce algunos de los principales factores de riesgo cardiovascular mejorando la función endotelial e interfiriendo en el desarrollo inicial de la aterosclerosis. En la evolución de la osteoporosis la actividad antioxidante del licopeno inhibe la reabsorción ósea y reduce a largo plazo el riesgo de fracturas.

La producción industrial de licopeno para emplear en la suplementación de la dieta puede llegar por síntesis química o por extracción del tomate con el método clásico que prevé el empleo de solventes químicos. El licopeno que se obtiene de esta forma contiene residuos tóxicos que pueden ser nocivos para la salud.

Recientemente se ha desarrollado un nuevo método de extracción que se realiza con tomates cultivados de forma biológica. El producto así obtenido no está contaminado por solventes o por pesticidas, posee una mayor biodisponibilidad, está dotado con una actividad antioxidante más elevada y contiene otras moléculas bioactivas que contribuyen a los efectos beneficiosos de tal carotenoide.

## Bibliografía

1. Nguyen ML, Schwartz SJ. Lycopene: chemical and biological properties. *Food Technol* 1999; 53:38-45.
2. Zechmeister L, LeRosen AL, Went FW, Pauling L. Prolycopene, a naturally occurring stereoisomer of lycopene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1941; 21:468-74.
3. Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992; 122:2161-2166.
4. Schierle J, Bretzel W, Buhler I, et al. Content and isomeric ratio of lycopene in food and human plasma. *Food Chem* 1997; 59:459-465.
5. Clinton SK. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr Rev* 1998; 56:35-51.
6. Canene-Adams K, Campbell JK, Zaripheh S, et al. The tomato as a functional food. *J Nutr* 2005; 135:1226-30.
7. Rescio L, Di Maio A, Cazzola P. Lycopene, photoprotection and skin care: the benefits of organic quality. *J Plastic Dermatol* 2010; 6:37-47.
8. Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992; 122:2161-2166.
9. Gartner C, Stahl W & Sies H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr* 1997; 6:116-122.

10. Bohm V & Bitsch R. Intestinal absorption of lycopene from different matrices and interactions to other carotenoids, the lipid status, and the antioxidant capacity of human plasma. *Eur J Nutr* 1999; 38:118-125.
11. Williams AW, Boileau TWM, Erdman JW. Factors influencing the uptake and absorption of carotenoids. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 218:106-108.
12. Van het Hof KH, de Boer BCJ, Tijburg LBM, et al. Carotenoid bioavailability in humans from tomatoes processed in different ways determined from the carotenoid response in the triglyceride-rich lipoprotein fraction of plasma after a single consumption and in plasma after four days of consumption. *J Nutr* 2000; 130:1189-1196.
13. Van het Hof KH, West CE, Westrade JA, Hauvast JGAJ. Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. *J Nutr* 2000; 130:503-506.
14. Porrini M, Riso P, Testolin G. Absorption of lycopene from single or daily portions of raw and processed tomato. *Br J Nutr* 1998; 80:353-361.
15. Mein JR, Lian F, Wang XD. Biological activity of lycopene metabolites: implications for cancer prevention. *Nutr Rev.* 2008; 66:667-83.
16. Stahl W, Sies H. Lycopene: A biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys* 1996; 336:1-9.
17. Sies H. Total antioxidant capacity: appraisal of a concept. *J Nutr.* 2007; 137:1493-5.
18. Miller NJ, Sampson J, Candeias LP, et al. Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS Lett.* 1996; 384:240-242.
19. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 1989; 274:532-38.
20. Bowen P, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, et al. Tomato sauce supplementation and prostate cancer: lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood).* 2002; 227:886-893.
21. Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, et al. Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:1872-1879.
22. Porrini M, Riso P. Lymphocyte lycopene concentration and DNA protection from oxidative damage is increased in women after a short period of tomato consumption. *J Nutr.* 2000; 130:189-192.
23. Riso P, Pinder A, Santangelo A, Porrini M. Does tomato consumption effectively increase the resistance of lymphocyte DNA to oxidative damage? *Am J Clin Nutr.* 1999; 69:712-718.
24. Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation: a human dietary intervention study. *Lipids.* 1998; 33:981-984.
25. Bub A, Watzl B, Abrahamse L, et al. Moderate intervention with carotenoid-rich vegetable products reduces lipid peroxidation in men. *J Nutr.* 2000; 130:2200-2206.
26. Mandlekar S, Hong JL, Kong AN. Modulation of metabolic enzymes by dietary phytochemicals: a review of mechanisms underlying beneficial versus unfavorable effects. *Curr Drug Metab.* 2006; 7:661-675.
27. Xu C, Li CY, Kong AN. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch Pharm Res.* 2005; 28:249-268.
28. Talalay P. Chemoprotection against cancer by induction of phase 2 enzymes. *Biofactors.* 2000; 12:5-11.
29. Breinholt V, Lauridsen ST, Daneshvar B, Jakobsen J. Doseresponse effects of lycopene on selected drug-metabolizing and antioxidant enzymes in the rat. *Cancer Lett.* 2000; 154:201-210.
30. Levy J, Bosin E, Feldman B, et al. Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either alpha-carotene or beta-carotene. *Nutr Cancer.* 1995; 24:257-266.
31. Nahum A, Hirsch K, Danilenko M, et al. Lycopene inhibition of cell cycle progression in breast and endometrial cancer cells is associated with reduction in cyclin D levels and retention of p27(Kip1) in the cyclin E-cdk2 complexes. *Oncogene.* 2001; 20:3428-3436.

32. Salman H, Bergman M, Djaldetti M, Bessler H. Lycopene affects proliferation and apoptosis of four malignant cell lines. *Biomed Pharmacother.* 2007; 61:366-369.
33. Livny O, Kaplan I, Reifen R, et al. Lycopene inhibits proliferation and enhances gap-junction communication of KB-1 human oral tumor cells. *J Nutr.* 2002; 132:3754-3759.
34. Obermuller-Jevic UC, Olano-Martin E, Corbacho AM, et al. Lycopene inhibits the growth of normal human prostate epithelial cells in vitro. *J Nutr.* 2003; 133:3356-3360.
35. Huang CS, Liao JW, Hu ML. Lycopene inhibits experimental metastasis of human hepatoma SK-Hep-1 cells in athymic nude mice. *J Nutr.* 2008; 138:538-543.
36. Hwang ES, Bowen PE. Cell cycle arrest and induction of apoptosis by lycopene in LNCaP human prostate cancer cells. *J Med Food.* 2004; 7:284-289.
37. Hantz HL, Young LF, Martin KR. Physiologically attainable concentrations of lycopene induce mitochondrial apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. *Exp Biol Med (Maywood).* 2005; 230:171-179.
38. Palozza P, Sheriff A, Serini S, et al. Lycopene induces apoptosis in immortalized fibroblasts exposed to tobacco smoke condensate through arresting cell cycle and downregulating cyclin D1, pAKT and pBad. *Apoptosis.* 2005; 10:1445-1456.
39. Trosko JE, Chang CC, Upham B, Wilson M. Epigenetic toxicology as toxicant-induced changes in intracellular signalling leading to altered gap junctional intercellular communication. *Toxicol Lett.* 1998; 102-103:71-78.
40. King TJ, Bertram JS. Connexins as targets for cancer chemoprevention and chemotherapy. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1719:146-160.
41. Fornelli F, Leone A, Verdesca I, et al. The influence of lycopene on the proliferation of human breast cell line (MCF-7). *Toxicol In Vitro.* 2007; 21:217-23.
42. Chalabi N, Delort L, Satih S, et al. Immunohistochemical expression of RARalpha, RARbeta, and Cx43 in breast tumor cell lines after treatment with lycopene and correlation with RT-QPCR. *J Histochem Cytochem.* 2007; 55:877-83.
43. Richelle M, Bortlik K, Liardet S, et al. A food-based formulation provides lycopene with the same bioavailability to humans as that from tomato paste. *J Nutr* 2002; 132:404-408.
44. Rescio L, Ciurlia L, Vasapollo G, et al. Innovative supercritical CO2 extraction of lycopene in the presence of vegetable oil as co-solvent. *Journal of Supercritical Fluids* 2004; 29:87-96.
45. Rescio L, Ciurlia L, Blevé M. Supercritical carbon dioxide co-extraction of tomatoes (*Lycopersicon esculentum* L.) and hazelnuts (*Corilus avellana* L.). A new procedure on obtaining a source of natural lycopene. *Journal of Supercritical Fluids* 2009; 49:338-344.
46. Fuhrman B, Volkova N, Rosenblat M, Aviram M. Lycopene synergistically inhibits LDL oxidation in combination with vitamin E, glabridin, rosmarinic acid, carnosic acid, or garlic. *Antioxid Redox Signal.* 2000 Fall; 2:491-506.
47. Johnson EJ, Qin J, Krinsky NI, Russell RM. Ingestion by men of a combined dose of beta-carotene and lycopene does not affect the absorption of beta-carotene but improves that of lycopene. *J Nutr* 1997; 127:1833-1837.
48. Pinkerton JV, Stovall DW, Kightlinger RS. Advances in the treatment of menopausal symptoms. *Womens Health (Lond Engl).* 2009; 5:361-384.
49. Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med.* 2005; 23:117-25.
50. Leal M, Díaz J, Serrano E, et al. Hormone replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol.* 2000; 95(6 Pt 1):804-9.
51. Zhao X, Aldini G, Johnson EJ, et al. Modification of lymphocyte DNA damage by carotenoid supplementation in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:163-9.
52. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006; 27:994-1005.

53. Vaccarino V, Badimon L, Corti R, et al. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res.* 2011; 90:9-17.
54. De Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M, et al. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels. *Atherosclerosis.* 1999; 147:147-153.
55. Graff-Iversen S, Thelle DS, Hammar N. Serum lipids, blood pressure and body weight around the age of the menopause. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008; 15:83-88.
56. Peters HW, Westendorp IC, Hak AE, et al. Menopausal status and risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med.* 1999; 246: 521-528.
57. Farish E, Fletcher CD, Hart DM, Smith ML. Effects of bilateral oophorectomy on lipoprotein metabolism. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97:78-82.
58. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Beevers DG. Effects of hormone-replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis. *Am Heart J.* 1997; 134:764-771.
59. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47 (3 Suppl):S4-S20.
60. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004; 109 (23 Suppl 1):III27-32.
61. Bush DE, Jones CE, Bass KM, et al. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am J Med.* 1998; 104:552-558.
62. Sorensen KE, Dorup I, Hermann AP, Mosekilde L. Combined hormone replacement therapy does not protect women against the age-related decline in endothelium-dependent vasomotor function. *Circulation.* 1998; 97:1234-1238.
63. Colacurci N, Manzella D, Fornaro F, et al. Endothelial function and menopause: effects of raloxifene administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2135-2140.
64. Pinto S, Viridis A, Ghiadoni L, et al. Endogenous estrogen and acetylcholine-induced vasodilation in normotensive women. *Hypertension.* 1997; 29 (1 Pt 2):268-273.
65. Viridis A, Ghiadoni L, Pinto S, et al. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction associated with acute estrogen deprivation in normotensive women. *Circulation.* 2000; 101:2258-2263.
66. Ohmichi M, Kanda Y, Hisamoto K, et al. Rapid changes of flow-mediated dilatation after surgical menopause. *Maturitas.* 2003; 44:125-131.
67. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation.* 1995; 92: 3431-3435.
68. Williams MR, Westerman RA, Kingwell BA, et al. Variations in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:5389-5395.
69. Hamelin BA, Methot J, Arsenault M, et al. Influence of the menstrual cycle on the timing of acute coronary events in premenopausal women. *Am J Med.* 2003; 114:599-602.
70. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:3907-3913.
71. Kalantaridou SN, Naka KK, Bechlioulis A, et al. Premature ovarian failure, endothelial dysfunction and estrogen-progestogen replacement. *Trends Endocrinol Metab.* 2006; 17:101-109.
72. Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:413-419.
73. Rickenlund A, Eriksson MJ, Schenck-Gustafsson K, Hirschberg AL. Amenorrhea in female athletes is associated with endothelial dysfunction and unfavorable lipid profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1354-1359.



74. Bechlioulis A, Naka KK, Papanikolaou O, et al. Menopause and hormone therapy: from vascular endothelial function to cardiovascular disease. *Hellenic J Cardiol*. 2009; 50:303-315.
75. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999; 340:1801-1811.
76. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005; 308:1583-1587.
77. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res*. 2002; 53:605-619.
78. Seifert-Klaus V, Kingwell E, Hitchcock CL, et al. Estrogen, progestogen use in peri- and postmenopausal women. March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007; 14:168-182.
79. Rogers L. CardioPulse: Lycopene: the path to a healthier heart? *Eur Heart J*. 2010; 31:512-4.
80. Petr L, Erdman JW. Lycopene and risk of cardiovascular disease. In: Packer L, Obermuller-Jevic U, Kraemer K, Sies H, editors. *Carotenoids and retinoids: molecular aspects and health issues*. Champaign: AOCS Press; 2005. pp. 204-217.
81. Voutilainen S, Nurmi T, Mursu J, Rissanen TH. Carotenoids and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83:1265-71.
82. Mordente A, Guantario B, Meucci E, et al. Lycopene and cardiovascular diseases: an update. *Curr Med Chem*. 2011; 18:1146-63.
83. Fuhrman B, Elis A, Aviram M. Hypocholesterolemic effect of lycopene and beta-carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 233:658-62.
84. Chopra M, O'Neill ME, Keogh N, et al. Influence of increased fruit and vegetable intake on plasma and lipoprotein carotenoids and LDL oxidation in smokers and nonsmokers. *Clin Chem*. 2000; 46:1818-29.
85. Visioli F, Riso P, Grande S, et al. Protective activity of tomato products on in vivo markers of lipid oxidation. *Eur J Nutr*. 2003; 42:201-6.
86. Paran E, Novack V, Engelhard YN, Hazan-Halevy I. The effects of natural antioxidants from tomato extract in treated but uncontrolled hypertensive patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009; 23:145-51.
87. O'Kennedy N, Crosbie L, van Lieshout M, et al. Effects of antiplatelet components of tomato extract on platelet function in vitro and ex vivo: a time-course cannulation study in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84:570-9.
88. O'Kennedy N, Crosbie L, Whelan S, et al. Effects of tomato extract on platelet function: a double-blinded crossover study in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84:561-9.
89. Kim JY, Paik JK, Kim OY, et al. Effects of lycopene supplementation on oxidative stress and markers of endothelial function in healthy men. *Atherosclerosis*. 2011; 215:189-95.
90. Zhu J, Wang CG, Xu YG. Lycopene attenuates endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats by reducing oxidative stress. *Pharm Biol*. 2011 Apr 26. [Epub ahead of print].
91. Gianetti J, Pedrinelli R, Petrucci R, et al. Inverse association between carotid intima-media thickness and the antioxidant lycopene in atherosclerosis. *Am Heart J*. 2002; 143:467-74.
92. Riccioni G, D'Orazio N, Speranza L, et al. Carotenoids and asymptomatic carotid atherosclerosis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2010; 24:447-52.
93. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002; 359:1761-7.
94. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1996; 11:337-49.
95. Syed FA, Ng AC. The pathophysiology of the aging skeleton. *Curr Osteoporos Rep*. 2010; 8:235-40.
96. Zhang YB, Zhong ZM, Hou G, et al. Involvement of oxidative stress in age-related bone loss. *J Surg Res*. 2011 Mar 21. [Epub ahead of print].

97. Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, et al. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1523-7.
98. Rao LG. Will tomatoes prevent osteoporosis? *Endocrinology Rounds* 2005; 5(2).
99. Banfi G, Iorio EL, Corsi MM. Oxidative stress, free radicals and bone remodeling. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46: 1550-5.
100. Halleen JM, Räsänen S, Salo JJ, et al. Intracellular fragmentation of bone resorption products by reactive oxygen species generated by osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase. *J Biol Chem.* 1999; 274:22907-10.
101. Liu H-C, Cheng R-M, Lin F-H, Fang H-W. Sintered beta-dicalcium phosphate particles induce intracellular reactive oxygen species in rat osteoblasts. *Biomed Eng Appl Basis Commun* 1999; 11:259-64.
102. Berger CE, Horrocks BR, Datta HK. Direct non-genomic effect of steroid hormones on superoxide generation in the bone resorbing osteoclasts. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1999; 149:53-59.
103. Wagner AH, Schroeter MR, Hecker M. 17 $\beta$ -estradiol inhibition of NADPH oxidase expression in human endothelial cells. *FASEB J* 2001; 15:2121-30.
104. Clarke R, Leonessa F, Welch JN, Skaar TC. Cellular and molecular pharmacology of antiestrogen action and resistance. *Pharmacol Rev* 2001; 53:25-71.
105. Rao LG, Krishnadev N, Banasikowska K, Rao AV. Lycopene I – Effect on osteoclasts: lycopene inhibits basal and parathyroid hormone-stimulated osteoclast formation and mineral resorption mediated by reactive oxygen species in rat bone marrow cultures. *J Med Food* 2003; 6:69-78.
106. Kim L, Rao AV, Rao LG. Lycopene II - Effect on osteoblasts: the carotenoid lycopene stimulates cell proliferation and alkaline phosphatase activity of SaOS-2 cells. *J Med Food* 2003; 6:79-86.
107. Yang Z, Zhang Z, Penniston KL, et al. Serum carotenoid concentrations in postmenopausal women from the United States with and without osteoporosis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2008; 78:105-11.
108. 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; 22:1091-101.
109. Sahni S, Hannan MT, Blumberg J, et al. Protective effect of total carotenoid and lycopene intake on the risk of hip fracture: a 17-year follow-up from the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2009; 24:1086-94.

Tratto da: *Scripta Medica* 2011; 14:73-86