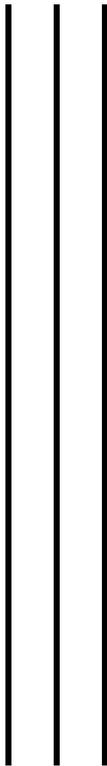




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"



**Efecto del consumo de licopeno en el nivel del
colesterol HDL. Ensayo clínico, controlado,
aleatorizado, un ciego**

T E S I S

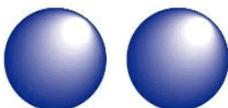
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN
LA ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA.

DRA. EMMA ADRIANA CHÁVEZ MANZANERA

TUTOR DE TESIS.

DR. DANIEL CUEVAS RAMOS



INCMNSZ

México, D.F. Agosto de 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Daniel Cuevas Ramos

Tutor de Tesis

Adscrito al Departamento de Endocrinología y Metabolismo
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez

Profesor titular del curso de endocrinología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

A mi madre

Por ser mi fortaleza y mi maestra en la vida, gracias por el amor incondicional que me has dado en mi desarrollo personal y profesional.

A mis hermanos

Por estar siempre apoyándome a lo largo de mi carrera, mostrándome su amor en cada momento de mi vida.

A mis maestros

Por la paciencia, dedicación y empeño que me ofrecieron para lograr ser un buen médico y una mejor persona.

II. ÍNDICE.

Portada

Índice

| | | | | |
|------------|----|----------|---|---------------|
| | | | | |
| | | 4 | | Resumen |
| | | | | |
| | | 5 | | Antecedentes |
| | | | | |
| | | 7 | | Objetivos |
| | | | | |
| | | 18 | | Justificación |
| | | | | |
| | 19 | Material | y | Métodos |
| | | | | 20 |
| Resultados | | | | |
| | | | | |
| | | 27 | | Discusión |
| | | | | |
| | | 31 | | Conclusiones |

.....

..... 33 Anexos

.....

..... 34 Bibliografía

.....

..... 40

III. RESUMEN.

Introducción: La cardiopatía isquémica por aterosclerosis es una de las principales causas de muerte en México. Niveles elevados de lipoproteínas de alta densidad (HDL) proporcionan un efecto protector contra ésta enfermedad. Estudios epidemiológicos y experimentales han asociado el consumo de licopeno con la reducción del grosor de la íntima media de las arterias carótidas, disminución de la concentración del colesterol LDL e incremento del colesterol HDL, además de un potente efecto antioxidante.

Objetivo: Valorar el efecto del licopeno mediante el consumo de 300 gramos de jitomate al día, en la concentración de colesterol HDL después de un mes de tratamiento.

Material y Método: Ensayo clínico, comparativo, controlado, longitudinal, un ciego. Los sujetos fueron seleccionados de la consulta externa del INCMNSZ con nivel de c-HDL bajo y triglicéridos normales. Se invitó al estudio y se dio consentimiento informado; posteriormente se inició un período de 2 semanas con dieta isocalórica. Con evaluación clínica, antropométrica, nutricional y ejercicio. Una vez cumplida estas 2 semanas el paciente fue citado para ser aleatorizado; para recibir la indicación de consumir pepino o jitomate. El pepino se asignó como control por su bajo contenido calórico y por no contener licopenos; además de no ser factible la elaboración de un placebo de jitomate. Se le solicitó al paciente no mencionar el tipo de verdura que se le asignó para mantener cegado a los investigadores durante el estudio. Durante el consumo de la verdura asignada al azar la licenciada en nutriología continuó evaluando cada semana durante 4 semanas los parámetros nutricionales, antropométricos y actividad física a través de cuestionarios. Al finalizar el estudio se realizó nuevamente perfil de lípidos y glucosa en ayuno para valorar el desenlace del consumo de la verdura asignada al azar.

Resultados:

Un total de 52 pacientes fueron aleatorizados, 26 pacientes en el grupo de jitomate y 24 pacientes en el grupo de pepino. A pesar del mismo promedio de

c-HDL en el grupo control (36.8 ± 7.2) y en el grupo que recibió jitomate (36.5 ± 7.5 , $p=0.90$), después de un mes de consumo diario de jitomate se identificó incremento significativo ($p=0.008$) de c-HDL a 41.6 ± 6.9 mg/dl en comparación con la discreta reducción en el grupo control (35.8 ± 7.3).

El intervalo de incremento del c-HDL en el grupo de consumo de jitomate fue desde 1 hasta 12 mg/dl, con un incremento promedio de 5.0 ± 2.8 mg/dl. Se realizó un modelo de regresión ajustado para días de apego, tabaquismo, edad, género, índice cintura/cadera, IMC, triglicéridos, ejercicio y consumo de omega 3 en la dieta y, se confirmó que el grupo de consumo de jitomate ($\text{Beta}=5.9$, $t=6.3$, $p<0.0001$).

Conclusiones: El consumo de 300 gramos de jitomate al día (dos jitomates tipo pera) equivalente a 30 mg de licopeno aproximadamente durante un mes produce un incremento significativo de 5 mg/dl en promedio el nivel de colesterol HDL.

IV.ANTECEDENTES

Metabolismo de lipoproteínas y riesgo cardiovascular

La cardiopatía isquémica por aterosclerosis de las arterias coronarias es una de las principales causas de muerte en México (Secretaría de Salud, 2001). La aterosclerosis es un proceso patológico gradual, el cual está caracterizado por la acumulación de lípidos en los macrófagos (células espumosas), bajo situaciones de estrés oxidativo los macrófagos forman aniones superóxido a través de la activación de NADPH-oxidasa, la cual puede oxidar el colesterol LDL retenido en el espacio subendotelial, desencadenando una cascada de citocinas inflamatorias y liberación de factores de crecimiento, con subsecuente proliferación de células del músculo liso y estimulación del factor tisular activándose la cascada de coagulación (Dickhout, 2008). Produciéndose lesión del endotelio vascular, formación del ateroma, placa fibrótica y finalmente inestabilidad y ruptura de la placa.

Los lípidos son transportados en el plasma asociados con proteínas formando lipoproteínas. La función de las lipoproteínas es tanto solubilizar a los lípidos como proporcionarles un sistema de transporte eficaz. Si el sistema falla, la concentración plasmática de lípidos aumenta. A largo plazo, un nivel elevado de colesterol en plasma se asocia con un incremento del riesgo de padecer cardiopatía isquémica. Hay cinco clases principales de lipoproteínas: quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), densidad intermedia (IDL), baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL). Se clasifican en orden creciente de densidad, siendo los QM los de menor densidad y las HDL las de más elevada densidad, al tener mayor cantidad de proteínas que lípidos.

El colesterol HDL se fabrica en el hígado y dentro de sus principales funciones destacan, tanto en la vía del colesterol exógeno (colesterol proveniente de la dieta) como en la vía del colesterol endógeno (colesterol sintetizado en el hígado y llevado a tejidos). En la vía exógena el HDL aporta apoproteínas a otras lipoproteínas (QM y VLDL) con la finalidad de activar enzimas (lipasa

lipoproteína) para la degradación del colesterol ingresado a través de la dieta, para ser aprovechados por las células a través de su oxidación o bien para ser almacenados en forma de triacilglicerol. En la vía endógena, el colesterol sintetizado en el hígado se unirá a triacilglicerol, liberándose como partículas VLDL nacientes que pondrán ser transportados y utilizados por las células de los tejidos del cuerpo, gracias al aporte de apolipoproteínas por parte del c-HDL o bien gracias al c-HDL, el colesterol sobrante de las membranas celulares es transportado hasta el hígado para ser reutilizado, proceso conocido como transporte reversa del colesterol. Es de vital importancia evitar acumulaciones de colesterol en los tejidos ya que el colesterol es uno de los componentes principales de las placas de ateroma que se forman en el interior de las arterias.

La mayoría de la gente que sufre de ataques cardíacos tiene lecturas de HDL por debajo de 40 mg/dl, por lo que se recomienda que el HDL debe de ser lo más elevado posible, en los hombres lo ideal es arriba de 40 mientras que en la mujer por arriba de 50 mg/dl.

Los primeros estudios epidemiológicos han demostrado que los niveles bajos de HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol) <1.0 mmol/l o 40 mg/dl, tiene una característica en común en la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico, son un factor determinante independiente de incremento del riesgo cardiovascular. El efecto benéfico del c-HDL en el sistema cardiovascular ha sido atribuido a la habilidad de remover el colesterol de la pared celular con eliminación biliar, así como también propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antitrombóticas y promoción de la apoptosis; las cuales actúan en el mejoramiento de la función endotelial e inhibiendo la aterosclerosis y por ende reduciendo el riesgo cardiovascular (Gordon, 1989), (Schaefer, 2007), (Hausenloy. *et al.*, 2008), (Wild. 2008).

Una revisión de 4 grandes estudios prospectivos sugirieron que por cada incremento de 0.03 mmol/l (1.0 mg/dl) de c-HDL, reduce el riesgo cardiovascular del 2–3% (Gordon, *et al.*, 1989). La concentración de triglicéridos plasmáticos e insulina tienen una gran variabilidad inter e intra-

individuo y esto hace más difícil establecer la asociación de resultados de interés de los factores de riesgo cardiovascular como es el c-HDL (Wild, et al., 2008).

Tratamiento para colesterol HDL bajo

Cada vez se conoce más la importancia de la función de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y del transporte reverso del colesterol, independientemente de la concentración de lípidos en sangre, como elementos de protección cardiovascular. Por este motivo, las nuevas terapias presentan particular atención a corregir o modificar estos puntos. Por ejemplo:

1.- El consumo crónico de tabaco es una de las causas más frecuentes de colesterol HDL bajo. Suspenderlo es suficiente para eliminar este factor de riesgo (Fiore, 1996), (Haire-Joshu, 1999), (ADA 2004).

2.- Sustituir hidratos de carbono por grasa mono insaturada proteger igualmente contra enfermedades cardiovasculares, una dieta que contenga 35% de grasas con 18% de grasa mono insaturada como nueces (almendras, cacahuates, nueces, avellanas), aceites (oliva, canola), aguacate y pescados de agua fría (salmón, atún) logran disminuir en un mes el colesterol total 11%, LDL 14%, triglicéridos 13% y mantener colesterol HDL en sangre (Lerman, 1994), (Kis-Etherton, 1999).

3.- El ejercicio puede alterar positivamente el metabolismo del colesterol, está involucrado en incrementar la producción y acción de algunas enzimas que funcionan en el transporte reversa del colesterol (Durstine & Haskell, 1994).

El efecto del ejercicio sobre los lípidos plasmáticos se obtiene particularmente con ejercicio intenso realizado casi a diario hasta obtener un grado de acondicionamiento cardiovascular importante y consiste en la disminución de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), disminución de los triglicéridos (TG) y aumento en la concentración de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), en especial de las HDL-2 (ADA 2001), (Horton, 1991).

Varios estudios han sugerido la importancia de la intensidad de realizar ejercicio para el incremento del c-HDL. (Stein, et al., 1995) reportó incrementos

significativos en c-HDL en hombres que se ejercitaban arriba de un 70% de su Frecuencia Cardíaca Máxima (FCMax), 3 veces por semana durante 12 semanas. Mientras que los sujetos que se ejercitaron en un 65% de su FCmax, no reportaron ningún cambio en sus niveles de c-HDL. Esto llevo a concluir que una intensidad menor de 75% FCmax aparentemente no mostraba ventajas en el incremento de c-HDL, por lo que se recomienda realizar ejercicio por arriba de esa intensidad para incrementar los niveles de c-HDL. (Kokkinos *et al.*, 1990) estudió a 2906 hombres y reporto que el incremento de c-HDL ocurría en hombres que trotaban a una intensidad de 10 a 11 minutos por milla.

Estudios en mujeres han reportado que realizar un ejercicio con una intensidad moderada en un periodo de 12 semanas es suficiente para incrementar el perfil de c-HDL en mujeres concluyendo así que el ejercicio intenso no trae ventajas adicionales y que lo más importante es la constancia y la cantidad de ejercicio realizado por semana (Spate-Douglas, 1999). Esto sustenta que las mujeres con c-HDL bajo es más sensibles a incrementos de c-HDL al realizar ejercicio (Santiago, 1995). En hombres sucede algo similar, la cantidad de ejercicio realizada por semana también influye en los cambios de c-HDL, estudios reportan que correr 8 millas por semana durante un año es necesario para incrementar los niveles de c-HDL (Word, 1983).

En conclusión la mayoría de los estudios sugieren que la respuesta en los niveles de c-HDL difiere de persona a persona dependiendo de la intensidad, duración y frecuencia del ejercicio, los niveles iniciales de c-HDL y la distancia durante el periodo de entrenamiento (ACSM, 1998).

4.- La pérdida de peso ayuda a la disminución de la concentración de colesterol total, triglicéridos y colesterol-LDL. En pacientes con obesidad central la pérdida de 3% de su peso inicial es suficiente para normalizar o reducir significativamente los lípidos séricos (Garg, 1998). Perder de peso ayuda a incrementar el nivel c-HDL por ejemplo, se calcula que por cada kilo de disminución de peso, el HDL aumenta 0.35mg. (Dominique, 2005).

5.- La Asociación Americana de Cardiología recomienda el consumo de una copa de vino al día (125ml) en el caso de mujeres y dos copas (250 ml) en el caso de ser hombre. Dicha cantidad puede aumentar en un 5 a 10% el c-HDL y además, disminuye la tendencia a formar episodios trombóticos. El consumo moderado de alcohol 30 g (1 oz) al día, incrementa los niveles de HDL 4mg/dl, produciendo un efecto cardioprotector. (Dominique, 2005).

6.- Algunos medicamentos aumentan el c-HDL. Por ejemplo, las estatinas, fibratos y los ácidos grasos tipo omega 3. (Aguilar-Salinas, 1998), (Aguilar-Salinas, 2000), (Steiner, 2001).

El desarrollo de nuevos agentes farmacológicos incluyen: miméticos de la apolipoproteína A-I y los inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP): JTT-705 y torcetrapib. El torcetrapib mostró un incremento del 72.1% de c-HDL y disminución 24.9% c-LDL comparado con el grupo control ($p=0.001$); sin embargo fue retirado del mercado por sus serios efectos adversos como hipocalcemia, hipernatremia, incremento de eventos cardiovasculares y muerte con mecanismo desconocido (Baster, *et al.*, 2007). La niacina es actualmente el medicamento más efectivo para la elevación de colesterol HDL, provee un incremento de c-HDL de 25-30% seguido de varios meses de tratamiento; sin embargo presentan poca tolerancia por efectos adversos. (Blum, *et al.*, 2006).

Papel del licopeno como tratamiento del c-HDL bajo

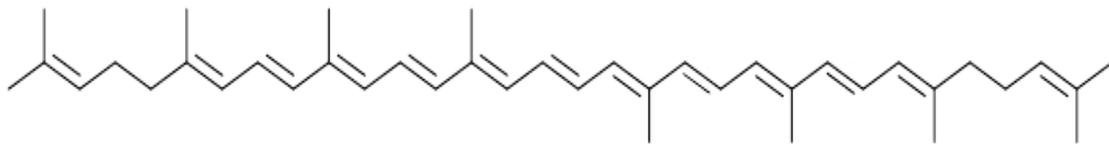
Recientemente se incrementó la concentración de colesterol HDL con una ingesta mayor en la dieta de licopeno proveniente del jitomate. En el mediterráneo la tasa de incidencia de enfermedades cardiovasculares es menor comparado con otros países del mundo, se atribuye a la ingesta de frutas y vegetales, entre la dieta que mayor consumen son tomates y aceite de oliva.

Características del licopeno

El licopeno es un pigmento vegetal que aporta el color rojo característico de los tomates y en menor cantidad a otras frutas y verduras. Es uno de los primeros

carotenoides que aparecen en la síntesis de este tipo de compuestos, constituyendo la base molecular para la síntesis de los restantes carotenoides, aunque carece de actividad pro-vitamina A (Arab & Steck 2000). El licopeno es un carotenoide de estructura sencilla con una cadena alifática formada por cuarenta átomos de carbono, posee un gran número de dobles enlaces conjugados y, a diferencia de otros carotenoides como el β -caroteno producido a gran escala por síntesis, el licopeno se obtiene fundamentalmente a partir de fuentes naturales, hongos y muy especialmente tomates. Sin embargo, los sistemas de extracción son costosos y el licopeno presenta una baja estabilidad, lo que ha limitado su utilización como colorante en alimentos (Shi, *et al.*, 2000).

Estructura molecular del licopeno



Fuentes del licopeno

La obtención del licopeno de nuestra dieta es a partir de los alimentos ricos en jitomate y sus derivados (salsas, tomate frito, tomate triturado, ketchup, pizzas, zumos), toronja, guava y sandía. (USDA National Nutrient), (Clinton, 1998), (Arab & Steck 2000).

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad del licopeno varía de acuerdo a las características de la fuente donde se obtiene y por la interacción que tiene con otros nutrientes consumidos en la dieta. La absorción intestinal del licopeno es mejor (hasta 2,5 veces más) si se consume cuando se calienta como las salsas en comparación a la verdura natural o zumo, debido a que el licopeno se absorbe mejor a través de las grasas y aceites, posiblemente sea debido por la conversión de isómeros trans a la forma química cis (Stahl & Sies 1992). En adición a la cocción, la absorción de licopeno está también incrementada por otras formas de procesamiento (ej. Cortes finos) que ayudan a romper la matriz de la planta

(cloroplastos y cromoplastos) liberando al licopeno e incrementando así su biodisponibilidad (Shi & Le-Moguer 2000), (Re, *et al.*, 2003). Ello podría sugerir que la misma masticación ayudaría a liberar el licopeno del jitomate sin necesidad de consumirlo guisado.

Su componente lipofílico le confiere mayor transporte en la sangre por lipoproteínas y acumulación en muchos tejidos humanos incluyendo la vasculatura (Stahl & Sies 1992), (Suarna, *et al.*, 1995).

Los carotenoides, como el licopeno, son transportados principalmente en las partículas de LDL, lo cual logra reducir su oxidación (Klienveld, 1992), (Fuhrman *et al.*, 1997). Fuhrman demostró que la adición de licopeno a células de macrófagos disminuye la síntesis de colesterol e incrementa los receptores de c-LDL. La incubación con licopeno *in vitro* resultó en 73% menor síntesis de colesterol en comparación con la incubación con B-caroteno. También resultó en 34% mayor degradación de c-LDL y aproximadamente un 110% mayor remisión de c-LDL en la circulación.

La bioaccesibilidad de los carotenoides de la dieta es mayor en el intestino delgado: luteína 79%, B-carotenos 27%, 40% licopeno. Con respecto a la bioaccesibilidad del intestino grueso fue de similar cantidades la absorción de licopenos y B-carotenos liberados de la matriz de alimentos (57%), donde fue liberado en pequeñas cantidades la luteína (17%). Éste resultado sugiere que el 91% de los B-carotenos, luteína y licopenos que están contenidos en frutas y vegetales se encuentran disponibles en el intestino durante el proceso de la digestión. (Goñi, *et al.*, 2006).

Mecanismo de acción del licopeno

Estudios epidemiológicos han demostrado una fuerte asociación del licopeno con la reducción del engrosamiento de la capa íntima-media de la arteria carótida, disminución en la incidencia de infarto agudo al miocardio y enfermedad vascular cerebral (Kohlmeier, *et al.*, 1997), (Rissanen, *et al.*, 2002), (Gianetti, *et al.*, 2002).

El licopeno posee propiedades antioxidantes *in vitro* y *in vivo* (Steven, *et al.*, 2008), (Pennathur, *et al.*, 2010), (Alshatwia, *et al.*, 2010), y actúa protegiendo a las células humanas del estrés oxidativo producido por la acción de los radicales libres. (Bohm, *et al.*, 1995), (Agarwal & Rao 1998), (Denniss, 2008). Se demostró que el licopeno posee la mayor habilidad en neutralizar el oxígeno molecular entre los diferentes tipos de carotenoides. (Di-Mascio, *et al.*, 1989). Diferentes estudios (Fuhrman, *et al.*, 1997), (Chopra, *et al.*, 2000), (Maruyama, *et al.*, 2001) han demostrado que el licopeno confiere protección contra el daño oxidativo en las membranas lipídicas, especialmente si está combinado con vitamina E (Fuhrman, *et al.*, 1997). Los fumadores tienen una menor concentración plasmática de carotenoides (18-44%) con mayor estrés oxidativo y daño endotelial que los no fumadores (Gregory, 1990), (Arab & Steck 2000). La disminución del licopeno plasmático en ayunas y el incremento después de una comida, sugiere que el licopeno combate el estrés metabólico inducido por las comidas (Rao & Agarwal 1998).

También actúa modulando las moléculas responsables de la regulación del ciclo celular produciendo una regresión de ciertas lesiones cancerosas (Giovannucci, 1995) y envejecimiento (Re, *et al.*, 2003).

Otro mecanismo probable de la acción del licopeno es a través de la modulación de la unión de espacios intercelulares, vías metabólicas y sistema inmunológico. En estudios en animales y humanos se ha identificado un gen, *conexina 43*, el cual expresa la regulación del licopeno, y este gen es responsable para la comunicación directa de los espacios intercelulares. Así como incremento en la degradación de LDL, ruptura de la placa y función endotelial (Arab & Steck 2000), (Blum, *et al.*, 2006).

Los experimentos en cultivos celulares han demostrado que el licopeno puede inhibir la destrucción de óxido nítrico por el anión superóxido (Panassenko, *et al.*, 2000) y atenuación de la inflamación por citocinas estimuladas a través de la expresión de moléculas de adhesión en la célula endotelial y la interacción del monocito en el endotelio (Martin, *et al.*, 2000).

También existen evidencias científicas de que previene el síndrome de degeneración macular, principal causa de ceguera en la gente mayor de 65 años (Campbek, *et al.*, 2007).

Estudios en ratones han reportado que la suplementación en la dieta con licopeno proveniente de jitomate liofilizado logra protección contra disfunciones endoteliales del sistema vasomotor a pesar de 4 meses de dieta aterogénica alta en grasas saturadas. (Suganuma & Inakuma 1999). En estudios clínicos no solo se ha demostrado disminución en la concentración de colesterol LDL sino también un incremento de las concentraciones de colesterol HDL con el consumo de licopenos en la dieta (Kiran, *et al.*, 2006). En Israel se realizó un estudio prospectivo a un mes en 50 voluntarios sanos, los cuales se sometieron a una dieta de 300gr tomate (fresco, salsas, jugos, sopa); el resultado fue un aumento franco en los niveles de c-HDL 46 ± 10.6 mg/dl a 53.4 ± 13.3 mg/dl ($P=0.03$). (Blum, *et al.*, 2006). El primer meta-análisis que evalúa el efecto del licopeno en el perfil de lípidos y presión arterial sistémica demostró que el consumo de licopeno es efectivo en reducir el colesterol total y LDL si es tomado en dosis mayores a 25 mg al día, así como reducción en la presión arterial sistémica. El efecto en el c-HDL no fue significativo debido a la gran heterogeneidad en la concentración de c-HDL y triglicéridos en los estudios (Ried & Fakler 2011).

Comparación entre jitomate y pepino

El jitomate crudo y procesado es la fuente con mayor aporte de licopeno (80%) de la dieta (Arab & Steck 2000). (Re, *et al.*, 2003). En un jitomate maduro, el carotenoide mayoritario es el licopeno aproximadamente en un 83%, el β -caroteno se encuentra entre un 3-7%, y otros como son el γ -caroteno. Ambos tienen actividad pro vitamínica A, fitoeno y fitoflueno.

El jitomate tiene una elevada proporción de agua (más del 90%) con escaso valor calórico lo cual lo convierte en un ingrediente óptimo en regímenes

hipocalóricos. Además, contiene una cantidad significativa de folato, potasio y vitamina C. (Muñoz, 1996), (Tejero, 1994).

En contraste, el pepino es una verdura de bajo aporte calórico debido a su reducido contenido de hidratos de carbono y también con elevado contenido de agua en su composición. El consumo de pepino aporta fibra, pequeñas cantidades de vitamina C y vitamina E, y en proporciones menores, vitaminas del grupo B tales como folatos, B1, B2, B3. El pepino no se considera una verdura rica en minerales, sin embargo, contiene potasio y en menor proporción fósforo y el magnesio. Con fines este trabajo de investigación, la principal característica del pepino es que no contiene licopenos y por lo tanto no ha mostrado tener efecto alguno en el nivel de c-HDL. (Muñoz, 1996) (Tejero, 1994).

V. OBJETIVOS

a. Objetivo general

Evaluar el efecto de 300 gramos de jitomate al día (dos jitomates diarios) en el nivel de colesterol HDL después de un mes de tratamiento.

b. Objetivo específico

1. Evaluar el cambio en el colesterol LDL, triglicéridos y glucosa, en el grupo con incremento de consumo de licopenos en comparación con el grupo control.

VI. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, el tratamiento principal para la hipoalfalipoproteinemia se basa en medidas clínicas y de cambio en estilo de vida. Los medicamentos disponibles para el tratamiento de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia no han mostrado un beneficio sustancial en incrementar el colesterol HDL. El de mayor impacto es con el ácido nicotínico, el cual, condiciona efectos adversos frecuentes que usualmente condicionan la suspensión del medicamento. En relación con el uso de estatinas, el efecto principal es en el colesterol LDL y no así en HDL, por ello, en el mejor de los casos la elevación no rebasa más allá del 5 al 10% del nivel basal.

El descenso de triglicéridos logra elevar el nivel de c-HDL, sin embargo, con esta medida aislada rara vez se logran las metas de tratamiento recomendadas por el ATP III. Las recomendaciones para el paciente suelen ser cambiar el estilo de vida y alimentación, tratando de incrementar la actividad física, el consumo de ácidos grasos omega 3 en pescado y salmón, dejar el tabaquismo y disminuir el consumo de azúcares simples. En ocasiones, la recomendación menos favorable es incrementar el consumo de vino tinto o alcohol a dos copas diarias por el efecto benéfico en la elevación de c-HDL. Actualmente, estas medidas son útiles pero no siempre accesibles para los pacientes de nivel socioeconómico medio o bajo.

Recientemente el consumo de licopenos en la dieta a mostrado incrementar la concentración de colesterol HDL entre 15 a 20% y se logra mediante el consumo de 200 a 300 gramos de jitomate al día, lo cual, es alrededor de 2 jitomates medianos aproximadamente. De confirmarse el beneficio en la población estudiada, podría identificarse un arma útil, económica y por lo tanto accesible para agregar al manejo de la hipoalfalipoproteinemia en nuestro país.

VII. MATERIAL Y MÉTODO

a. Diseño del estudio

Ensayo clínico, comparativo, longitudinal, con asignación al azar y de un ciego.

b. Descripción de la maniobra o intervención

Los sujetos fueron seleccionados de forma consecutiva de la consulta externa de endocrinología y medicina interna del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” centro de 3er nivel de atención durante el período comprendido del 1º de marzo de 2009 a 30 de abril del 2011.

Metodología: Diseño general.

Inicialmente, el paciente fue identificado con nivel de c-HDL bajo y triglicéridos normales en el perfil de lípidos. Fue citado con la licenciada en Nutriología para medición de perfil de lípidos basal y confirmar los resultados en el laboratorio del Departamento de Endocrinología, se realizaron las mediciones con equipo y personal estandarizado. El paciente en estudio inició un periodo de 2 semanas con dieta isocalórica, insistiendo en no cambiar aspectos en su alimentación, actividad física, tabaquismo y medicamentos. Estos aspectos fueron evaluados clínica, antropométrica y nutricionalmente como se describe más adelante. Una vez cumplida estas dos semanas el paciente fue citado para ser aleatorizado, utilizando bloques con sobres cerrados para distribución homogénea de la intervención entre los grupos. Era posible que el paciente recibiera la indicación de consumir jitomate o pepino. El pepino fue seleccionado por las siguientes razones: a) no es posible realizar cegamiento del jitomate con placebo; b) por no contener licopenos; c) por poderse consumir de manera semejante al jitomate en su preparación en rebanadas y; d) por que la cantidad requerida puede ser calculada de la misma forma.

Por ejemplo, la porción de 2 jitomates medianos es equivalente a 1 taza de pepino rebanado. Se le solicitó al paciente no mencionar el tipo de verdura que se le asignó para mantener cegado a los investigadores durante el estudio y evitar sesgo en sus mediciones.

Las evaluaciones se llevaron a cabo como se detalla a continuación:

Evaluación Clínica: se realizó una historia clínica y exploración física completa con el fin de confirmar la presencia de los criterios de inclusión y descartar la presencia de criterios de exclusión. Se realizó medición de signos vitales, se interrogó la presencia de diabetes tipo 1, hipertensión, insuficiencia renal,

hiperuricemia, diabetes tipo 2, hepatopatía, insuficiencia cardiaca, síndrome de hiperandrogenismo y anovulación crónica, diabetes gestacional, hipotiroidismo y menopausia (mujeres ≥ 45 años con ≥ 1 año sin menstruación y ciclos previamente regulares). Se evaluó el grado de actividad física mediante el cuestionario de la Universidad de Laval (Québec, Canadá) validado en población mexicana (Alvarenga López JC, et al. Reproducibilidad y sensibilidad de un cuestionario de actividad física en población mexicana. *Salud Pública de México* 2001;43:306-312) cuyo ejemplo se anexa al final de este documento (anexo 1). En breve, la actividad física durante 24 horas se evaluó cada 15 minutos. Apoyado por ejemplos de actividades físicas cotidianas clasificadas acorde a su grado de intensidad, el paciente pudo aplicar un número al grado de actividad desarrollada en esos 15 minutos. Al final, fue posible cuantificar las kCal/día consumidas, dado que cada número representa cierta cantidad de gasto energético. Se realizaron 3 mediciones, dos días entre semana y un día de fin de semana. El promedio fue el utilizado. De la misma forma, se realizó el registro de tabaquismo con promedio de cigarros al día (1-14; 15-24; 25 o más), nunca ha fumado o fumó en el pasado (1 o más cigarros al día).

Evaluación Nutricional: mediante recordatorios de dieta de 24 horas, se evaluó el contenido energético de la dieta isocalórica, así como los constituyentes de la misma, es decir, proteínas, carbohidratos, lípidos, vitaminas y minerales, de acuerdo a las tablas de contenido de nutrimentos de los alimentos mexicanos, con el objetivo de que se registraran cambios de dieta durante el estudio. Se hizo énfasis en la proporción de consumo de azúcares, fibra, pescado (tipo y ración) y alcohol en gramos. Por otro lado, se hizo una evaluación de las medidas antropométricas, principalmente, circunferencia de cintura, cadera, además de talla, peso e índice de masa corporal.

Evaluación con estudios de laboratorio: previo ayuno de 8 a 12 horas, en la semanas 0 y 4, los pacientes se sometieron a una evaluación que consistió en la realización de:

Perfil de lípidos y glucosa de ayuno.

c. Cálculo del tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra se llevó a cabo para comparación de promedios con la fórmula:

$$n = 2s^2 (z\alpha + z\beta)^2 / \Delta^2$$

Considerando $z\alpha = 1.96$ (para $\alpha = 0.05$ a dos colas), $z\beta = 0.84$ (para $\beta = 0.80$), desviación estándar de HDL de ± 10 mg/dl de acuerdo a literatura previa (*Blum et al., 2006*), y una delta mínima considerada clínicamente importante = de 10 mg/dl.

$$n = 2 (10)^2 (7.84) / 8^2$$

$$n = 1568/64$$

$$n \text{ por grupo} = 24$$

$$n \text{ total} = 48$$

Considerando una pérdida potencial de sujetos del 20% se planeó incluir a 10 sujetos más para un total de 58 sujetos estudiados.

d. Mecanismo de asignación del tratamiento

La asignación del tratamiento fue al azar con uso de bloques con sobres opacos cerrados para asegurar asignación equitativa de las maniobras. El tratamiento recibido por el paciente permaneció cegado para los investigadores.

e. Grupos de Tratamiento

El grupo experimental consistió en 25 sujetos por grupo con diagnóstico de hipoalfalipoproteinemia y triglicéridos normales.

- El grupo experimental recibió 300 gramos de jitomate al día.
- El grupo control recibió 300 gramos de pepino al día.

f. Duración del seguimiento individual

Cada paciente tuvo un seguimiento de 6 semanas. La visita -1 consistió en la indicación de seguir una dieta isocalórica por 15 días antes de iniciar el tratamiento. También, se realizó la evaluación clínica y nutricional descrita. Se citó al paciente en la semana 2 (visita 0) donde se le asignó el tratamiento a

seguir. En esta visita también se realizó medición de perfil de lípidos y glucosa. Nuevamente, se realizó evaluación clínica y nutricional. Continuando con el tratamiento asignado por 4 semanas. Al final del periodo de tratamiento, a los 40 pacientes incluidos en el estudio fueron nuevamente evaluados clínica, bioquímica y nutricionalmente para comparar los resultados al inicio, durante y al final del estudio, así como los cambios de actividad física, dieta y tabaquismo que pudieron haber ocurrido a lo largo del estudio.

Metodología: Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Sujetos con edad entre 18 a 70 años.
2. Ambos sexos.
3. Con perfil de lípidos con c-HDL menor a 40 mg/dl en hombres y menor de 50 mg/dl en mujeres.
4. Perfil de lípidos con nivel de triglicéridos menor a 150 mg/dl.
5. Pacientes que una vez invitados a participar en el estudio, lean y acepten el consentimiento informado.
6. Individuos que no estén participando en algún otro estudio clínico.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con función renal anormal definida con creatinina > 1.2 mg/dl y depuración de creatinina menor de 80 ml/min.
3. Pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología.
4. Pacientes con enfermedad grave u hospitalización en los 6 meses previos al ingreso al estudio.
5. Evidencia de enfermedad mortal a corto plazo.
6. Pacientes con incapacidad para usar la vía oral.
7. Pacientes con incapacidad para entender las indicaciones.
8. Pacientes con incapacidad para acudir a las citas programadas ó pacientes foráneos.
9. Pacientes que se nieguen a firmar el consentimiento informado.

10. Pacientes con intolerancia conocida a las sustancias que serán utilizadas en el estudio.

Criterios de eliminación

1. Pacientes con cambios en la dieta, medicamentos o actividad física basal que a juicio del investigador interferirá en la interpretación final del cambio en el resultado de colesterol HDL.
2. Presencia de intolerancia o efectos adversos con el tratamiento administrado.
3. Que presenten alguna enfermedad aguda durante el período de estudio que implique falta de apego o atención hospitalaria.
4. Que no deseen continuar participando.

Metodología: Desenlaces y variables

a. Variables a medir

Las principales variables a medir fueron el perfil de lípidos con resultado en mg/dl. Se realizó además la medición de los componentes de la alimentación por grupos de alimento distribuidos en porcentaje de carbohidratos, azúcares simples, proteínas, grasa total, fibra y pescado (cuantificación de gramos de omega 3). Todas estas variables se midieron como variables dimensionales en mg/dl, como la delta de cambio final – basal así como el cambio en proporciones. El consumo de alcohol se cuantificó en gramos al día. El ejercicio como Kcal/día y el tabaquismo como variable ordinal: presente (1-14; 15-24; 25 o más), nunca o en el pasado (1 o más). Se evaluó el apego al tratamiento con registro de alimento de 3 días e interrogatorio directo con el paciente cuantificando los días en que consumió adecuadamente la porción de jitomate o pepino asignada. Se realizó evaluación de los tratamientos que pudiera llegar a recibir los pacientes en el momento de ingreso al estudio. No se impidió realizar cambio o suspensión de los medicamentos, sin embargo, se evaluó si la dosis recibida durante el estudio permaneció estable. Los medicamentos evaluados fueron: metformina, insulinas, aspirina, fibratos, estatinas,

antihipertensivos (IECA, bloqueadores del receptor de angiotensina, beta bloqueadores, calcio antagonistas, diuréticos), esteroides, ácido nicotínico, hormonales, sibutramina, orlistat, glitazonas, sulfonilureas, acarbosa, glininas, alopurinol, levotiroxina y AINEs.

b. Frecuencia de las mediciones

Se realizó evaluación clínica y nutricional (ver apartado de “Diseño de Estudio”) de forma semanal con un total de 6 visitas (-1, 0, 1, 2, 3 y 4). En la visita 0 y 4, además, se realizó medición de perfil de lípidos y glucosa.

c. Estrategia de análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva de todas las variables, desde las características generales, variables antropométricas, constituyentes de la dieta, valores basales de las mediciones de laboratorio, con uso de promedios, desviación estándar y medianas con intervalo intercuartilar. Se compararon los resultados por grupo, por medio de prueba t de Student para variables independientes y con distribución normal. Se utilizó prueba de U-Mann Whitney en caso de distribución no paramétrica. Se utilizó análisis de χ^2 o prueba exacta de Fisher, según correspondió, para el análisis de variables categóricas. Se realizó análisis de regresión lineal para evaluar el impacto del consumo de licopeno en la concentración de c-HDL. El modelo se ajustó para variables independientes como edad, ejercicio, tabaquismo, consumo de omega 3, género, índice cintura/cadera (I-CC), índice de masa corporal (IMC) y nivel de triglicéridos. Se consideró significativo un valor de p menor a 0.05.

e. Mediciones de laboratorio

Todas las mediciones de laboratorio fueron realizadas en el laboratorio del departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

VIII. RESULTADOS

Se seleccionaron 55 pacientes de la consulta externa y trabajadores de la salud del INCMNSZ con concentraciones normales de triglicéridos (menor a 150

mg/dl) y con colesterol HDL menor a 50 mg/dl en mujeres y menor a 40 mg/dl en hombres.

Características demográficas y clínicas.

Un total de 41 (82%) de los pacientes fueron del género femenino. La edad promedio en el grupo del jitomate fue de 43.4±15.5 años comparado con 40.33±16 años en el grupo de pepino (p=0.49).

Un total de 4 sujetos fueron eliminados en la visita cero al repetirse el perfil de lípidos en sangre para corroborarse los resultados de c-HDL bajo y triglicéridos normales, presentando estos pacientes concentración de triglicéridos mayor a 150 mg/dl. Otra paciente fue retirada del estudio por intolerancia gástrica a la verdura.

La tabla 1, compara las características demográficas, clínicas y bioquímicas entre los pacientes; la distribución de las variables fueron similares en ambos grupos. La concentración de colesterol total, c-LDL, c-HDL y triglicéridos en la visita -1 fueron similares en los dos grupos

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y bioquímicas en los grupos.

| | PEPINO n= 24 (%) | JITOMATE n= 26 (%) | Valor de P |
|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------|
| Genero (F) | 19 (38) | 22 (44) | 0.72 |
| Edad (años) | 40.33±16.0 | 43.4±15.5 | 0.49 |
| Peso (Kg) | 69.2±11.9 | 69.53±14.6 | 0.93 |
| IMC (kg/m ²) | 27.08±4.0 | 27.68±5.0 | 0.64 |
| Circunferencia cintura (cm) | 89.99±9.9 | 89.87±10.4 | 0.96 |
| Circunferencia cadera (cm) | 102.57±7.6 | 102.73±9.3 | 0.94 |

| | | | |
|---------------------------|-------------|-------------|------|
| Presión sistólica (mmHg) | 112.32±19.3 | 107.56±17.2 | 0.28 |
| Presión diastólica (mmHg) | 74.91±8.4 | 71.1±10.0 | 0.16 |
| Tabaquismo n(%) | | | 0.34 |
| Nunca | 9 (19.1) | 14 (29.8) | |
| 1 a 14/día | 6(12.8) | 3(6.4) | |
| Más de 14/día | 0(0) | 0(0) | |
| En el pasado | 8(17.0) | 7(14.9) | |

Al finalizar la intervención no hubo cambios significativos después de 4 semanas del consumo de la verdura en cada grupo tanto en el IMC y entre otros parámetros antropométricos. Las características clínicas se mantuvieron en forma similar en ambos grupo en la visita basal y al finalizar el estudio.

El consumo de jitomate incrementó de manera significativa la concentración del colesterol HDL. Al calcular la delta (c-HDL – HDL basal) se identificó un incremento promedio de 4.82 mg/dl (3.5-6.0, $p < 0.0001$). En comparación, el grupo control (consumo de pepino) presentó una discreta disminución estadísticamente no significativa en la concentración de colesterol HDL (delta de 1.04 mg/dl, -2.2-0.16, $p = 0.08$) (figura 1).

Al comparar ambos grupos hubo un incremento estadísticamente significativo en la concentración de colesterol HDL en el grupo de intervención; con una diferencia de medias de 5.86 mg/dl. No hubo una diferencia en la concentración de triglicéridos al final del estudio, tampoco para el colesterol total y colesterol LDL, ver tabla 2.

Tabla 2. Efectos sobre el perfil de lípidos

| Variable | Jitomate (basal) | Post-intervención | Pepino (basal) | Post-intervención | Delta (IC 95%) | P |
|--------------------|------------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------------|--------|
| HDL (mg/dl) | 36.58±7.53 | 41.65 ± 6.96 | 36.83±7.24 | 35.83 ± 7.34 | 4.82 (3.59 – 6.05) | <0.001 |
| TG (mg/dl) | 113.44±46.49 | 122.78 ± 21.87 | 108.52±36.9 | 106.91 ± 41.54 | 15.87 (-19.0 –50.7) | 0.36 |
| CT (mg/dl) | 165.92±44.71 | 169.74 ± 39.78 | 165.71±34.01 | 159.91 ± 33.24 | 9.82 (-11.98 -11.63) | 0.36 |
| LDL (mg/dl) | 108.18±38.11 | 104.55 ± 31.01 | 106.21±31.09 | 104.39 ± 30.05 | 0.15 (-19.20 –8.51) | 0.98 |

Delta = Nivel final – Nivel basal. IC. Intervalo de confianza.

La regresión lineal fue realizada para evaluar el impacto independiente del consumo de jitomate en la concentración en sangre del c-HDL, ajustado para potenciales confusores. La concentración del c-HDL fue introducido como una variable dependiente, donde la edad, apego a tratamiento, tabaquismo, género, índice de masa corporal, relación cintura/cadera, triglicéridos y ejercicio fueron introducidos como variables independientes. (ver tabla 3).

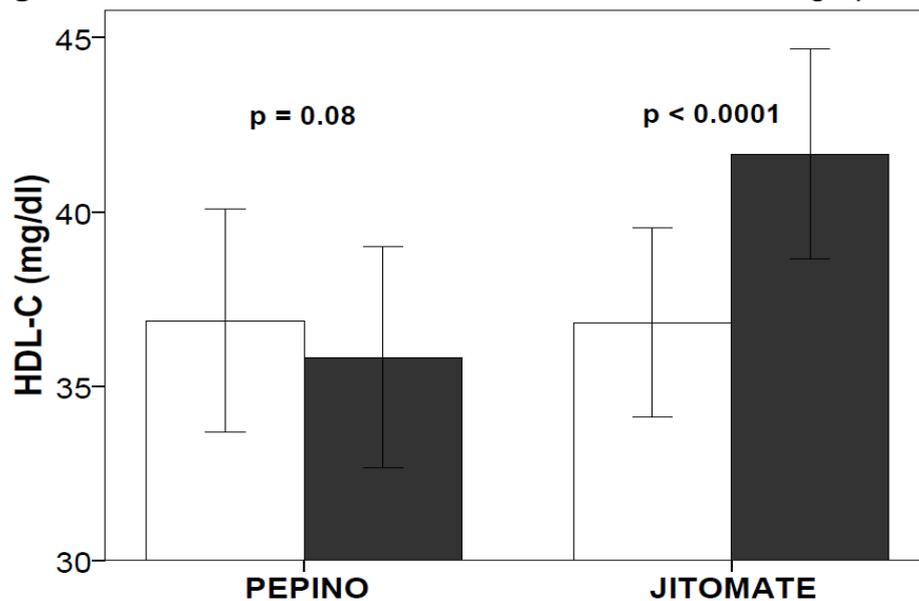
El análisis multivariado con regresión lineal utilizando como variable dependiente la delta de HDL, ajustado para variables independientes mostradas en la tabla 3, mostró que el consumo de jitomate incrementó de manera estadísticamente significativa la concentración de colesterol HDL (coeficiente $\beta=5.96$, error estándar=0.94, $t=6.34$ y valor de $p<0.001$).

Tabla 3. Predictores independientes de la concentración de C-HDL

| Model | Coeficiente no estandarizado | | coeficiente estandarizado | t | Sig. |
|---------------|------------------------------|------------|---------------------------|--------|------|
| | B | Error Std. | Beta | | |
| 1 Constante | 4.364 | 9.297 | | .469 | .642 |
| GRUPO | 6.306 | .952 | .781 | 6.621 | .000 |
| DÍAS DE APEGO | -.187 | .171 | -.129 | -1.098 | .280 |
| TABAQUISMO | .214 | 1.066 | .027 | .201 | .842 |
| EDAD | .016 | .039 | .060 | .399 | .692 |
| GENERO | -1.145 | 1.577 | -.109 | -.726 | .473 |
| ÍNDICE C-C | .402 | 8.643 | .006 | .047 | .963 |
| TRIGLICÉRIDOS | -.009 | .013 | -.098 | -.741 | .464 |
| IMC | .178 | .125 | .199 | 1.425 | .163 |
| ACT. FÍSICA | -.006 | .004 | -.178 | -1.488 | .146 |

a. Variable dependiente: DELTA HDL

Figura 1.- Cambios en la concentración del c-HDL en los grupos



IX. DISCUSIÓN

El objetivo primario del estudio fue examinar el efecto del consumo de 300 gr/día de jitomate (aproximadamente 30 gr de licopeno) en la concentración del colesterol HDL después de un mes de tratamiento. En nuestro estudio hubo un incremento promedio de 4.82 mg/dl (3.5-6.0, $p < 0.0001$) en el grupo de jitomate comparado con el control. El impacto de consumo de licopeno en el nivel de c-HDL se confirmó mediante análisis de regresión lineal ajustando para potenciales confusores. De acuerdo a este análisis, el consumo de 2 jitomates diarios durante un mes produjo un incremento de 6 mg/dl en el nivel de HDL en comparación con aquellos que no lo consumieron (Tabla 3).

El primer meta análisis realizado para determinar el efecto del consumo de licopeno en el perfil de lípidos (Ried & Fakler 2011), no logró demostrar un incremento en la concentración del c-HDL en todos los estudios incluidos en el meta análisis, debido al gran grado de heterogeneidad entre los estudios en las concentraciones de c-HDL y triglicéridos; ya que los estudios no fueron diseñados metodológicamente en forma específica para valorar el efecto del consumo de licopeno en el colesterol HDL, y por lo tanto, no se ajustaron las variables más importantes que pueden modificar el colesterol HDL como son: concentración de triglicéridos, IMC, ejercicio, tabaquismo, consumo de alcohol y pescado. Siendo éste estudio el primer diseño metodológico realizado en forma específica para valorar el efecto del licopeno en la concentración de colesterol HDL.

Entre los autores que demostraron cambios benéficos en la concentración de c-HDL con el consumo de licopeno por arriba de 25 mg/día fueron Paterson 2006, Misra 2006, Blum 2006 y Collins 2004, teniendo los dos últimos estudios concentraciones de triglicéridos mayores a 150 mg/dl, lo que se concluye es que el beneficio en el consumo de licopeno también es de utilidad en los pacientes con c-HDL bajo e hipertrigliceridemia. Sin embargo en nuestro estudio no se logró un efecto benéfico en la disminución en la concentración de colesterol total y colesterol LDL, comparado con la mayoría de la literatura descrita con el consumo de licopeno y los efectos favorables en el c-LDL.

Las limitantes en el estudio fueron en primer lugar, no se pudo cuantificar la concentración de licopeno en la verdura y el estudio fue de un solo ciego haciéndolo susceptible a sesgos. Además de que la concentración de licopeno varía ampliamente en el tamaño del jitomate, el grado de maduración, masticación y procesamiento. Se recomendó a todos los pacientes que se consumiera en forma cruda y picado con la finalidad de romper los enlaces de cloroplastos y liberar el licopeno del jitomate. Y por ultimo hubo una inhabilidad de verificar durante el estudio la adherencia del tratamiento asignado al azar y las diferencias entre los grupos en el cambio en el estilo de vida.

Se requiere de más estudios que confirmen el efecto del consumo de licopenos en la concentración de colesterol HDL, sin embargo el consumo de licopeno en la dieta, junto con cambios en el estilo de vida sugieren que es una muy buena herramienta de tratamiento que permite incrementar la concentración de colesterol HDL a un bajo costo; si se compara con el consumo de vino tinto, consumo de pescados e hipolipemiantes orales. Además es accesible a la población mexicana que es de bajos recursos socioeconómicos y aporta poco contenido calórico.

X. CONCLUSIONES

El consumo de 300 gramos de jitomate al día (equivalente a 30 mg de licopeno) por un mes incrementa la concentración de colesterol HDL.

En diferentes estudios de prevención primaria o secundaria de eventos cardiovasculares se ha identificado que los cambios en la concentración de c-HDL es uno de los determinantes mayores en la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular. Por cada 5 mg que aumentó el colesterol HDL disminuyó en un 11% la mortalidad cardiovascular. Los grupos que tienen mayor probabilidad de beneficiarse con el consumo de licopeno en la dieta son: el síndrome metabólico, diabetes mellitus, enfermedad renal y enfermedad coronaria. Debido a que es un medio costo-eficaz y accesible a todo tipo de población.

XI. ANEXOS

ANEXO I. Hoja de recolección de datos

| NÚMERO DE SOBRE: | | DOSIS AL DÍA en miligramos | | | | | | | |
|--------------------------|--------------|----------------------------|-----------------------|-----------------|----|----------------------|----|------|---|
| Nombre: | | SEMANAS | | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Talla (cm.): | Edad (años): | Género (H/M): | | Registro INNOZ: | | | | | |
| COMORBILIDAD | SI | NO | COMORBILIDAD | SI | NO | COMORBILIDAD | SI | NO | |
| DIABETES TIPO 1 | | | DIABETES TIPO 2 | | | DIABETES GESTACIONAL | | | |
| HIPERTENSIÓN | | | HEPATOPATÍA | | | HIPOTIROIDISMO | | | |
| INSUFICIENCIA RENAL | | | INSUF. CARDIACA | | | MENOPAUSIA*** | | | |
| HIPERURICEMIA | | | SX OVAR POLIQUISTICOS | | | HbA1c: | | TSH: | |
| | | | | | | | | | |
| Semanas | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | | | |
| Visita | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | | |
| Fecha (DD/MM/YY) | | | | | | | | | |
| PESO (KG) | | | | | | | | | |
| IMC (KG/M ²) | | | | | | | | | |
| C. CINTURA (CM) | | | | | | | | | |
| C. CADERA (CM) | | | | | | | | | |
| T/A: SENTADO | | | | | | | | | |
| GLUCOSA MG/DL | | | | | | | | | |
| TRIGLICERIDOS MG/DL | | | | | | | | | |
| C-TOT MG/DL | | | | | | | | | |
| C-HDL MG/DL | | | | | | | | | |
| C-LDL MG/DL | | | | | | | | | |
| % APEGO AL TRATAMIENTO | | | | | | | | | |
| ENERGÍA KCAL | | | | | | | | | |
| % CHO | | | | | | | | | |
| % PROTEÍNA | | | | | | | | | |
| % GRASA TOTAL | | | | | | | | | |
| % AZÚCARES | | | | | | | | | |
| FIBRA G | | | | | | | | | |
| NO.RAC.AZÚCARES* | | | | | | | | | |
| PESCADO (TIPO/RAC) | | | | | | | | | |
| ALCOHOL (GRAMOS) | | | | | | | | | |
| EJERC. (KCAL/DÍA)~ | | | | | | | | | |
| TABAQUISMO ACTUAL | 1-14 | 15-24 | 25 o más | Nunca | | En el Pasado** | | | |

*Jugos, refrescos, caramelos, azúcares. ** Tabaquismo Nunca = nunca ha fumado; Pasado = fumó en el pasado 1 o más cigarrillos al día. *** Menopausia = Mujer ≥ 45 con ≥ 1 año sin menstruación con ciclos previamente regulares. ~ Confirmar que se entreguen tres mediciones.

| VISITAS | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---------------------------------------|----|----|---|---|---|---|---|---|
| Medicamento | Sí | No | | | | | | |
| Metformina | | | | | | | | |
| Insulina (unidades/día) | | | | | | | | |
| Aspirina | | | | | | | | |
| Fibratos (Bezafibrato, etc) | | | | | | | | |
| Estatinas (Rosuvastatina, etc.) | | | | | | | | |
| IECAS (Captopril, Enalapril, etc.) | | | | | | | | |
| ARBs (Losartán, Telmisartán, etc.) | | | | | | | | |
| Betas bloqueadores (Metoprolol, etc.) | | | | | | | | |
| Ca antag (Nifedipino, Amlodipino) | | | | | | | | |
| Esteroides (Prednisona, etc.) | | | | | | | | |
| Clortalidona | | | | | | | | |
| Hidroclorotiazida | | | | | | | | |
| Amilorida | | | | | | | | |
| Espironolactona | | | | | | | | |
| Acido Nicotínico | | | | | | | | |
| Estrógenos (anticonceptivos, etc.) | | | | | | | | |
| Progestágenos | | | | | | | | |
| Sibutramina | | | | | | | | |
| Orlistat | | | | | | | | |
| Rimonabant | | | | | | | | |
| Glitazonas | | | | | | | | |
| Sulfonilureas | | | | | | | | |
| Acarbosa | | | | | | | | |
| Glinidas | | | | | | | | |
| Furosemida | | | | | | | | |
| Alopurinol | | | | | | | | |
| Levotiroxina | | | | | | | | |
| AINES (Indometacina, Naproxeno, etc.) | | | | | | | | |

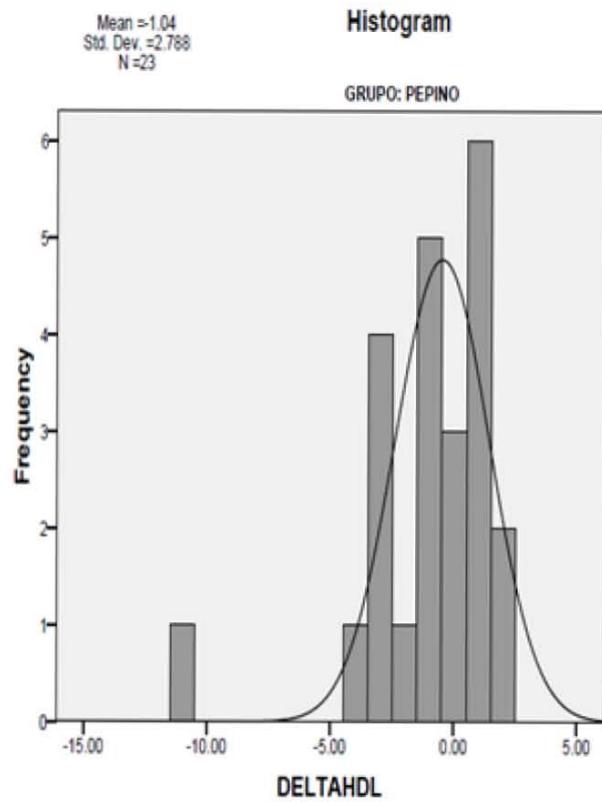
ANEXO II.

DISTRIBUCIÓN DE LAS FRECUENCIAS POR GRUPO DEL c- HDL

DELTAHDL

| | |
|------------------------|---------|
| Mean | -1.0435 |
| Median | -1.0000 |
| Std. Deviation | 2.78761 |
| Skewness | -2.144 |
| Std. Error of Skewness | .481 |
| Kurtosis | 6.676 |
| Std. Error of Kurtosis | .935 |
| Minimum | -11.00 |
| Maximum | 2.00 |
| Percentiles | |
| 25 | -3.0000 |
| 50 | -1.0000 |
| 75 | 1.0000 |

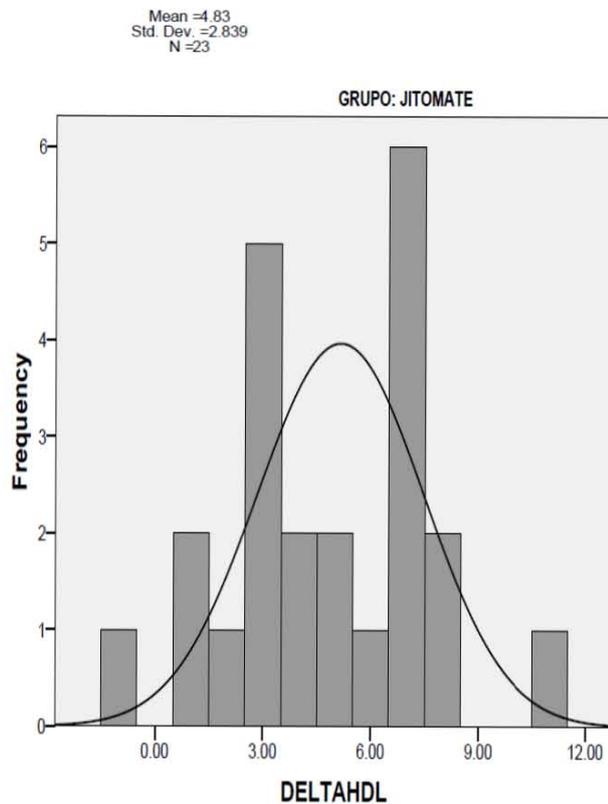
a. GRUPO = PEPINO



DELTAHDL

| | | |
|-------------|------------------------|---------|
| N | Valid | 23 |
| | Missing | 3 |
| | Mean | 4.8261 |
| | Median | 5.0000 |
| | Std. Deviation | 2.83889 |
| | Skewness | -.003 |
| | Std. Error of Skewness | .481 |
| | Kurtosis | -.245 |
| | Std. Error of Kurtosis | .935 |
| | Minimum | -1.00 |
| | Maximum | 11.00 |
| Percentiles | | |
| | 25 | 3.0000 |
| | 50 | 5.0000 |
| | 75 | 7.0000 |

a. GRUPO = JITOMATE



**PERFIL DE LÍPIDOS POR GRUPO
(ANTES Y DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN)**

| | GRUPO | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|---------|----------|----|----------|----------------|-----------------|
| CTOTAL1 | PEPINO | 24 | 165.71 | 34.016 | 6.943 |
| | JITOMATE | 26 | 165.92 | 44.711 | 8.768 |
| CTOTAL6 | PEPINO | 23 | 159.91 | 33.241 | 6.931 |
| | JITOMATE | 23 | 169.74 | 39.788 | 8.296 |
| TGS1 | PEPINO | 24 | 108.83 | 36.084 | 7.366 |
| | JITOMATE | 26 | 104.15 | 44.265 | 8.681 |
| TGS6 | PEPINO | 23 | 106.91 | 41.543 | 8.662 |
| | JITOMATE | 23 | 122.78 | 21.872 | 14.986 |
| HDL1 | PEPINO | 24 | 36.83 | 7.245 | 1.479 |
| | JITOMATE | 26 | 36.58 | 7.537 | 1.478 |
| HDL6 | PEPINO | 23 | 35.83 | 7.340 | 1.531 |
| | JITOMATE | 23 | 41.65 | 6.965 | 1.452 |
| LDL1 | PEPINO | 24 | 106.2167 | 31.09010 | 6.34624 |
| | JITOMATE | 26 | 108.1846 | 38.11834 | 7.47562 |
| LDL6 | PEPINO | 23 | 104.39 | 30.057 | 6.267 |
| | JITOMATE | 22 | 104.55 | 31.014 | 6.612 |

Independent Samples Test

| | | t-test for Equality of Means | | |
|---------|-----------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------|
| | | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | Std. Error Difference |
| CTOTAL1 | Equal variances assumed | .985 | -.215 | 11.307 |
| | Equal variances not assumed | .985 | -.215 | 11.185 |
| CTOTAL6 | Equal variances assumed | .368 | -9.826 | 10.811 |
| | Equal variances not assumed | .360 | -9.826 | 10.811 |
| TGS1 | Equal variances assumed | .685 | 4.679 | 11.479 |
| | Equal variances not assumed | .683 | 4.679 | 11.385 |
| TGS6 | Equal variances assumed | .361 | -15.870 | 17.310 |
| | Equal variances not assumed | .365 | -15.870 | 17.310 |

Independent Samples Test

| | | t-test for Equality of Means | | |
|------|-----------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------|
| | | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | Std. Error Difference |
| HDL1 | Equal variances assumed | .903 | .256 | 2.094 |
| | Equal variances not assumed | .903 | .256 | 2.091 |
| HDL6 | Equal variances assumed | .008 | -5.826 | 2.110 |
| | Equal variances not assumed | .008 | -5.826 | 2.110 |
| LDL1 | Equal variances assumed | .843 | -1.96795 | 9.88692 |
| | Equal variances not assumed | .842 | -1.96795 | 9.80610 |
| LDL6 | Equal variances assumed | .987 | -.154 | 9.104 |
| | Equal variances not assumed | .987 | -.154 | 9.111 |

ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL

| Model | | Unstandardized Coefficients | | Standardized Coefficients | t | Sig. |
|-------|---------------|-----------------------------|------------|---------------------------|-------|------|
| | | B | Std. Error | Beta | | |
| 1 | (Constant) | 3.286 | 9.428 | | .349 | .730 |
| | GRUPO | 5.969 | .941 | .739 | 6.343 | .000 |
| | APEGODIAS | -.159 | .172 | -.109 | -.920 | .364 |
| | TABAQUISMOCAT | -.048 | 1.070 | -.006 | -.045 | .964 |
| | EDAD | .017 | .040 | .066 | .432 | .669 |
| | GENERO | -1.177 | 1.604 | -.112 | -.734 | .468 |
| | WHR | -1.995 | 8.637 | -.031 | -.231 | .819 |
| | MEANTGS | -.010 | .013 | -.102 | -.752 | .457 |
| | MEANIMC | .138 | .124 | .155 | 1.112 | .274 |

a. Dependent Variable: DELTAHDL

| Model | | 95.0% Confidence Interval for B | | Correlations | | |
|-------|---------------|---------------------------------|-------------|--------------|---------|-------|
| | | Lower Bound | Upper Bound | Zero-order | Partial | Part |
| 1 | (Constant) | -15.854 | 22.425 | | | |
| | GRUPO | 4.058 | 7.879 | .732 | .731 | .700 |
| | APEGODIAS | -.509 | .191 | -.059 | -.154 | -.102 |
| | TABAQUISMOCAT | -2.219 | 2.123 | -.180 | -.008 | -.005 |
| | EDAD | -.064 | .099 | .138 | .073 | .048 |
| | GENERO | -4.433 | 2.079 | .003 | -.123 | -.081 |
| | WHR | -19.530 | 15.539 | -.046 | -.039 | -.026 |
| | MEANTGS | -.036 | .017 | .036 | -.126 | -.083 |
| | MEANIMC | -.114 | .389 | .121 | .185 | .123 |

Agradecimientos

Licenciada en Nutriología Clara Elena Meza Arana y Licenciada en Nutriología
Griselda Brito Córdova, por su invaluable apoyo en el desarrollo de este
trabajo.

XII. BIBLIOGRAFÍA

- Agarwal S & Rao AV. Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation: a human dietary intervention study. *Lipids* 1998; 33:981–4.
- Aguilar-Salinas CA, Barrett H, et al. Metabolic modes of action of statins in the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis* 1998;(141):203-7.
- Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in hyperlipidemic, type 2 diabetic patients. A 34 week, multicenter, open label study. *Atherosclerosis* 2000; 152:489-96.
- Alshatwia AA, Manal AI, Obaaida, Sahar AI, Abdullah H. Al-Assaf a, Jun Jun Zhangb, Kai Y. Lei. Tomato powder is more protective than lycopene supplement against lipid peroxidation in rats. *Nutrition Research* 2010,30:66–73.
- American Collage of Sports Medicine (ACSM's). Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription, Third edition. 1998. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins.
- American Diabetes Association. Diabetes Mellitus and exercise, *Diabetes Care* 2001;24: (Suppl 1) S51-S55.
- American Diabetes Association: Smoking and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1):S74 –S75
- Arab L & Steck S. Lycopene and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl):1691S–5S.
- Arab L, Steck-Scott S, Bowen P. Participation of lycopene and beta-carotene in carcinogenesis: defenders, aggressors or passive bystanders? *Epidemiol* 2001; *Rev.* **23**, 211–230.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy S, Kastelein JP, et al. for the ILLUMINATE investigators. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22.
- Basu A, Imrhan V. "Tomatoes versus lycopene in oxidative stress and carcinogenesis: conclusions from clinical trials". *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61 (3): 295–303.
- Berneburg M, Grether-Beck S, Kurten V, Ruzicka T, Briviba K, Sies H, Krutmann J. "Singlet oxygen mediates the UVA-induced generation of the photoaging-associated mitochondrial common deletion". *The Journal of Biological Chemistry* 1999;274(22): 15345–15349.

- Blum A, Monir M, et al. Effects of tomatoes on the lipid profile. *Clin Invest Med* 2006;29(5):298-300.
- Bohm F, Tinkler JH, Truscott TG. Carotenoids protect against cell membrane damage by the nitrogen dioxide radical. *Nat Med* 1995;1:98–9.
- Brown ED, Micozzi MS, Craft NE, et al. Plasma carotenoids in normal men after a single ingestion of vegetables or purified betacarotene. *Am J Clin Nutr* 1989;49:1258–65.
- Brown MJ, Ferruzzi MG, Nguyen ML, Cooper DA, Eldridge AL, Schwartz SJ, White WS. Carotenoid bioavailability is higher from salads ingested with full-fat than with fat-reduced salad dressings as measured with electrochemical detection. *Am J Clin Nutr* 2004;80:396-403.
- Campbek D, Gross D, Martini MC, Grandits GA, Slavin JL, Potter JD. Plasma Carotenoids as Biomarkers of Vegetable and Fruit Intake. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1994; 3:493-500.
- Chong E, Wong TY, Kreis AJ, Simpson A, Guymer RH. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;07:1-8.
- Clinton SK. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr Rev* 1998;56:35-51.
- Denniss SG, Haffner TD, et al. Effect of short-term lycopene supplementation and postprandial dyslipidemia on plasma antioxidants and biomarkers of endothelial health in young, healthy individuals. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4 (1) 213-222
- Di-Mascio, P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch. Biochem Biophys* 1989;274:532-538.
- Dickhout JG, Basseri S, Austin RC. Macrophage Function and Its Impact on Atherosclerotic Lesion Composition, Progression, and Stability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1413-1415.
- Dominique A.M. and Blumenthal R S. Low HDL cholesterol levels. *N Eng J Med*, 2005;353(1):1252-1260.

- Durstine JL, Haskell WL. Effects of exercise training on plasma lipids and lipoproteins. *Exercise and Sports Science Reviews*. 1994; 22:477-522
- Fiore M, Bailey W, Cohen S: *Smoking Cessation: Clinical Practice Guideline 1996;Number 18*. Rockville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research.
- 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.
- Fuhrman B, Michael A, Kiryat H, Zohar N, Morris Z. Synergistic Compositions for Lycopene and Vitamin E for the prevention of LDL oxidation. U.S. *Patent* 2003;04:2-7.
- Gerster H. "The potential role of lycopene for human health". *J Am Coll Nutr* 1997;16 (2): 109–26.
- 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.
- Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Mar 6;94(5):391-8.
- Giovannucci E., Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. "Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer". *J. Natl. Cancer Inst*. 1995;87 (23): 1767–76.
- Goñi I, Serrano J, Saura FC. Bioaccessibility of β -Carotene, Lutein, and Lycopene from Fruits and Vegetables. *J. Agric. Food Chem*. 2006;54 (15):5382 -5387.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. Highdensity lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
- Grag A. Treatment of diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 1998; 81 (4A); 47B-51B.

- Gregory J, Foster K, Tyler H & Wiseman M (1990): *Dietary and Nutritional Survey of British Adults*. London: HMSO.
- Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL: Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1887–1898.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. *Heart* 2008;94:706-714.
- Horton ES. Exercise in diabetes. En: Lebovitz H. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. Virginia, EUA. American Diabetes Association 1991;103-11
- INNSZ. *Tablas de valor nutritivo de los alimentos de mayor consumo en Latinoamérica*. Editorial Pax 1996. México.
- Khan N, Afaq F, Mukhtar H. "Cancer chemoprevention through dietary antioxidants: progress and promise". *Antioxid. Redox Signal.* 2008;10(3): 475–510.
- Kiran DK, Ahuja JK, Pittaway and Madeleine J. Ball. Effects of olive oil and tomato combination on serum lycopene, lipid profile, and lipid oxidation. *Nutrition* 2006;22(3):259-265.
- Kis-Etherton PM, Pearson TA, et. High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *AJCN* 1999; 70:1009-15
- Klienveld, HA, Hak-Lemmers, et al. Improved Measurement of Low-Density Lipoprotein Susceptibility to Copper-Induced Oxidation: Application for a Short Procedure for Isolating Low-Density Lipoprotein, *Clin. Chem.* 1992;38: 2066-2072.
- Kohlmeier L, Kark JD, Gómez-García E, et al. Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC Study. *Am J Epidemiol* 1997;146:618–26.
- Kokkinos PF, et al. Cardio Respiratory fitness and coronary heart disease risk factor association in women. *J Am Coll Cardio* 1995;26(2):358-64.
- Lerman GI, Ichazo CS, Zamora GG, et. Al. Effect of a high-monounsaturated fat die enriched with avocado in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:311-5.

- Martin KR, Wu D, Meydani M. The effect of carotenoids on the expression of cell surface adhesion molecules and binding of monocytes to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 2000; 150:265–74.
- Micozzi MS, Brown ED, Edwards BK, et al. Plasma carotenoid response to chronic intake of selected foods and beta-carotene supplements in men. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1120–5.
- Mishra GD, Thane CW & Bates CJ. Tomato consumption and plasma lycopene concentration in people aged 65 and over in a British national survey. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003; 57, 1545-1554
- Muñoz M, Chávez A, Roldán JA, Ledesma JA, Mendoza E. 1996. Tablas de valor nutritivo de los alimentos de mayor consumo en México. Tablas de uso práctico 1era ed. México Instituto Mexicano de Nutrición Salvador Zubirán.
- Panasenko OM, Sharov VS, Briviba K, et al. Interaction of peroxynitrite with carotenoids in human low density lipoproteins. *Arch Biochem Biophys*, 2000;373:302–5.
- Pennathur S, Maitra D, Byun J, Sliskovic I, Abdulhamid I. Potent antioxidative activity of lycopene: A potential role in scavenging hypochlorous acid. *Free Radical Biology & Medicine* 2010;49:205–213.
- Rao AV & Agarwal S. Effect of diet and smoking on serum lycopene and lipid peroxidation. *Nutr Res* 1998;18:713–21.
- Rao. AV & Agarwal S. Role of Lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases. *Autr Res* 1999;19:305-323
- Rao. A.V. Lycopene, Tomatoes, and the Prevention of Coronary Heart Disease. *Exp Biol Med* 2002;227:908-913.
- Re R, Mishra GD, Thane CW. Tomato consumption and plasma lycopene concentration in people aged 65 y and over in British national survey. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003;57:1545-1554.
- Ried K, Fakler P. Protective effects of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of intervention trials. *Maturitas* 2011;68:299–310.

- Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssonen K, et al. Lycopene, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Exp Biol Med (Maywood)*,2002; 227:900–7.
- Rissanen TH, Voutilainen S, Nyyssonen K, et al. Serum lycopene concentrations and carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr*, 2003;77:133–8.
- 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.
- Stahl W & Sies H. Lycopene: a biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys* 1996;336:1–9.
- Santiago MC, Leon AS, et al. Failure of 40 weeks of brisk walking to alter blood lipids in normolipidemic women. *Canadian Journal of Applied Physiology* 1995;20 (4):417-28.
- Schaefer EJ, Bela. Increasing High-Density Lipoprotein Cholesterol, Inhibition of Cholesterol Ester Transfer Protein, and Heart Disease Risk Reduction. *Am J Cardiol* 2007;100 (11):S31-S35
- Secretaria de Salud. Dirección General de Epidemiología. 1999. México.
- Shi J & Le Maguer M, et al. Lycopene in tomatoes: chemical and physical properties affected by food processing. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr* 2000; 40, 1–42.
- Spate- Douglas T and Keyser. Exercise intensity: its effect on the high-density lipoprotein profile". *Arch phys Med Rehabil* 1999;80(6):691-5.
- Stein RA, et al. Effects of different exercise training intensities on lipoprotein cholesterol fractions in healthy middle aged men. *American Heart Journal* 1990. 119:277-831.
- Steiner G. The use of fibrates and statins in preventing atherosclerosis in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12:611-7.
- Suarna C, Dean RT, May J, et al. Human atherosclerotic plaque contains both oxidized lipids and relatively large amounts of alpha-tocopherol and ascorbate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1616–24.

- Sukanuma H, Inakuma T. Protective effect of dietary tomato against endothelial dysfunction in hypercholesterolemic mice. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1999;63:78–82.
- Tejero E. 1994. Radicales libres y Antioxidantes. Cuadernos de Nutrición. Mayo-Junio 18 (3): 21-28.
- USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 18. Lycopene mcg Content of Selected Foods per Common Measure, sorted alphabetically. Page 1-20
- Wild S & Byrne CD. Time to rethink high-density lipoprotein? *Heart* 2008; 94(6): 692 - 694.