



Снижает ли пероральный прием ликопина проявления доброкачественного увеличения/гиперплазии предстательной железы (ДУПЖ/ДГПЖ)?

Хитендра Р.Х. Пател ^{1*}, **Уалид Эльбакбак** ², **Амина Бухелал** ³ и **Стиг Мюллер** ⁴

¹ Отделение урологии, Университетская клиника Северной Норвегии, Тромсё, Норвегия

² Отделение урологии, Университетская клиника Северной Норвегии, Тромсё, Норвегия

³ Больница Royal Free Hospital, Университетский колледж Лондона, Великобритания

⁴ Отделение урологии, Университетская клиника Акерсхуса, Институт клинической медицины, Университет Осло, Норвегия

Аннотация

Цели: Ликопин является мощным антиоксидантом, который содержится в «средиземноморских диетах». Существуют данные, позволяющие предположить его благотворное воздействие на предстательную железу. Наша цель состояла в том, чтобы критически оценить существующую литературу относительно того, оказывает ли ликопин благотворное влияние на доброкачественное увеличение предстательной железы.

Методы: Мы искали статьи, опубликованные с 2000 года в электронных базах данных PubMed. Были использованы следующие ключевые слова: ликопин и предстательная железа или рак простаты или простатит или ДГПЖ или обструкция мочевыводящих путей (ОМП) или симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) или заболевания нижних мочевыводящих путей (ЗНМП) или ДГПЖ, *in vitro* или *in vivo*, исследование на животных.

Результаты: Поиск литературы позволил выявить 91 статью для анализа, 24 *in vitro*, 9 *in vivo*, 43 клинических и 15 обзорных статей. Мы проанализировали статьи в отношении биодоступности ликопина, лабораторных данных и клинических результатов применения ликопина.

Выводы: ликопин оказывает благотворное влияние на предстательную железу, было выявлено несколько механизмов действия в

лабораторных и клинических исследованиях. Однако, наиболее важной проблемой в отношении будущих испытаний ликопина является его биодоступность.

* Автор для корреспонденции: Хитендра Р. Х. Пател, Отделение урологии, Университетская клиника Северной Норвегии, Тромсё, Норвегия, тел.: +47 07766; E-mail: urology@hrhpatel.org

Получено: 11 января 2016 г.; Принято: 27 января 2016 г.; Опубликовано: 1 февраля 2016 г.

Ссылка на источник: Patel HRH, Elbakbak W, Bouhelal A, Müller S (2016). Does Oral Lycopene Reduce Benign Prostate Enlargement/Hyperplasia (BPE/BPH)? Онкология и клинические случаи онкозаболеваний 1: 108. doi: [10.4172/2471-8556.1000108](https://doi.org/10.4172/2471-8556.1000108)

Авторское право: © 2016 Пател Х.Р.Х. и соавт. Это статья с открытым доступом, распространяемая в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution, которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии ссылки на автора и источник.

Ключевые слова: ликопин; рацион питания; предстательная железа; рак простаты; СНМП; биодобавки; томаты; ДГПЖ

Введение

Ликопин – это активный каротиноидный компонент томатов, придающий им привычный красный цвет. Он является мощным антиоксидантом, который благодаря своей структуре обладает вдвое большей способностью гасить синглетный кислород чем β -каротин и в десять раз большей, чем витамин Е. Известно, что он является перспективным пищевым средством химиопрофилактики при раке предстательной железы [1]. Однако, исследования ликопина в течение 1990-х годов были основаны на продуктах с содержанием ликопина, которые, как считалось, имели плохую или переменную биодоступность, что приводило к несогласованности результатов исследования [2]. В частности, эксперименты на основе пищевых продуктов, включающие употребление больших объемов переработанных томатов (например, сока или пасты) или использование гетерогенных экстрактов томатов, содержащих смеси каротиноидов, были не стандартизированными [2,3]. Клинические данные о пользе ликопина для здоровья предстательной железы были ограничены пациентами с раком предстательной железы или интраэпителиальной неоплазией предстательной железы высокой степени [4,5]. Эпидемиологические исследования установили связь между потреблением томатных продуктов, уровнем ликопина и снижением риска рака предстательной железы [1,2], но необходимы более масштабные интервенционные исследования, чтобы определить выраженность эффекта от применения ликопина [6]. Тем не менее, исследования *in vitro* и на животных выявили несколько механизмов действия ликопина в предстательной железе, которые могут играть роль в инициации, развитии и прогрессировании рака предстательной железы. Некоторые из них могут также играть роль в развитии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). ДГПЖ и клинически связанная дисфункция/симптомы нижних мочевых путей (Д/СНМП) - распространенное среди пожилых мужчин заболевание, поражающее от 50 до 90% всех мужчин в возрасте от 50 до 80 лет. Эти мужчины проходят лечение различными препаратами с сопутствующими побочными эффектами, такими как потеря либидо, сексуальная дисфункция, гипотония и другие. У ликопина не известно серьезных побочных эффектов, поэтому добавка ликопина представляется эффективной при СНМП и/или ДГПЖ. Пищевые добавки и растительные препараты широко используются для облегчения симптомов при Д/СНМП, и некоторые, как в виде отдельной интервенции, так и в сочетании, показали многообещающие результаты. Тем не менее, уровень доказательности клинических исследований по-прежнему исключает официальные рекомендации по их применению [7]. Хотя исследования на людях и животных указывают на положительное влияние на ДГПЖ, механизм действия многих растительных агентов еще не до конца изучен [8]. Возможная полезная роль ликопина у пациентов, у которых диагностирована доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), была изучена *in vitro* [9-11] и с помощью клинических рандомизированных исследований [12]. Несколько вопросов усложняют интерпретацию результатов. Во-первых, ликопин изучался в экспериментах как отдельно, так и в сочетании с другими растительными агентами (например, сереноя ползучая) или витамином Е. Во-вторых, доза ликопина и способ приема добавок (пищевой продукт или экстракт из томатов) варьируются в зависимости от исследований. Последнее оказывает существенное влияние на биодоступность ликопина, что может привести к различным результатам. Таким образом, нашей целью было оценить опубликованные данные о влиянии ликопина на ДГПЖ и связанные с ним Д/СНМП путем проведения критического обзора литературы.

Методы

Мы искали в электронных базах данных PubMed статьи, опубликованные с 2000 года. Были выбраны четыре основные категории исследований: исследования *in vitro*, исследования *in vivo*, клинические исследования и обзорные статьи. Результаты были подтверждены аналогичным поиском через Google. Для клинических исследований и обзорных статей мы использовали следующие ключевые слова для поиска: ликопин и предстательная железа или рак простаты, или простатит или ДГПЖ или ОМП или СНМП или ЗНМП или ДППЖ. Для моделей *in vitro* и *in vivo* мы использовали ключевые слова, такие как ликопин и предстательная железа, *in vitro* или *in vivo*, исследование на животных.

Окончательный список клинических исследований был составлен с учетом нескольких критериев, доступных в статье, уровня ликопина в сыворотке, информации об источнике ликопина, протокола и четких результатов исследования. В исследования, не относящиеся к человеку, были включены любые инновационные исследования, добавляющие ценность для понимания механизма действия ликопина в предстательной железе *in vitro* или *in vivo*.

Результаты

Поиск литературы выявил 91 статью для анализа, 24 *in vitro*, 9 *in vivo*, 43 клинических и 15 обзорных статей. Шестидесят семь оригинальных статей были посвящены раку предстательной железы, результаты были включены в анализ в случае, если они были потенциально применимы к ДГПЖ. Мы проанализировали статьи в отношении биодоступности ликопина, лабораторных данных (например механизмов действия) и клинических результатов применения ликопина. Результаты поиска литературы для лабораторных и клинических исследований приведены в таблицах 1 и 2.

Обсуждение

Биодоступность ликопина

Здоровая диета является распространенным универсальным советом для пациентов с различными заболеваниями. Потребление в пищу большего количества овощей не имеет побочных эффектов и повышает потребление защитных пищевых факторов, таких как ликопин [13]. Приверженность диете с высоким содержанием томатных продуктов повышает уровень ликопина в плазме [14]. У мужчин, находящихся под активным наблюдением по поводу рака предстательной железы, коррекция питания при помощи телефонной консультации (одна порция томатного продукта в день) повышает уровень ликопина [15]. Изменение диеты в сторону богатого овощами питания может быть сложной задачей для мужчин. Поддержать изменение рациона в течение продолжительного времени могут помочь программы обучения осознанности [16]. Усвоение ликопина является сложным процессом, включающим в себя высвобождение из матрицы микроструктуры пищи, диссолюцию в смешанные мицеллы, поглощение в кишечнике и включение в хиломикроны. Ликопин распределяется в ткани предстательной железы и печени, где он повторно секретируется в ЛПОНП, которые постепенно трансформируются в ЛПНП. Повышенное потребление ликопина увеличивает как уровни в плазме, так и содержание ликопина в тканях простаты [17,18]. Период полувыведения ликопина из плазмы составляет приблизительно 2 недели [19]. Наилучшими источниками пищи, обеспечивающими ликопин в биодоступной форме, являются пищевые добавки из томатов, тогда как ликопин из других источников, таких как

свежие помидоры и не подогретый томатный сок, плохо усваиваются. Биодоступность ликопина из томатных продуктов значительно повышается после механического разрушения текстуры и термической обработки. Такая обработка увеличивает доступность ликопина, но также помогает диспергировать жирорастворимый ликопин в пищевой матрице. В концентрированных экстрактах томатов слаборастворимый ликопин преимущественно кристаллизуется, и было обнаружено, что кристаллическая форма каротиноидов является одним из основных факторов, снижающих их биодоступность. Однако, если размер частиц ликопина будет минимальным, его биодоступность будет повышена. Необработанные томаты содержат в основном полностью транс-ликопиновый изомер, в то время как ликопин, обнаруженный в ткани предстательной железы, преимущественно представляет собой цис-изомеры, что свидетельствует о лучшей биодоступности цис-ликопина [20]. Томаты мандарин содержат больше цис-изомеров. Интересно, что томатные продукты из томатов мандарин увеличивают усвоение как цис-, так и транс-ликопина [21]. Исследования показывают, что уровень ликопина в плазме повышают как томатные пищевые продукты, так и экстракты ликопина. Однако, в исследовании с использованием томатного сока в качестве источника ликопина, у 80% испытуемых усваивались только 6 мг ликопина, даже когда они получали дозы до 120 мг ликопина [22]. Для некоторых может быть более привлекательной добавка ликопина в форме таблеток из-за отсутствия необходимости регулярного употребления томатной пасты или соуса. Ришелье и соавт. протестировали биодоступность лактоликопина, кристаллического ликопина, внедренного в матрицу сывороточного белка, по сравнению с томатной пастой и плацебо рандомизированным способом. Состав лактоликопина значительно уменьшает размер кристаллов ликопина, что возможно приводит к лучшему всасыванию. После приема 25 мг ликопина, вводимого в виде томатной пасты или лактоликопина в течение 3 недель у 36 здоровых субъектов, уровни ликопина одинаково повысились в обеих группах (в 2,6 и 2,7 раза соответственно). В группе плацебо повышения не было [20]. Таким образом, для повышения уровня ликопина нет необходимости в употреблении большого количества томатной пасты.

Данные лабораторных исследований

Было описано несколько механизмов действия ликопина в клетках предстательной железы. Ликопин является сильным антиоксидантом и обладает антипролиферативными, проапоптотическими свойствами в предстательной железе. Несколько исследований на животных, в основном с использованием моделей трансгенных крыс, подтвердили снижение роста опухоли [23-25] и изменение экспрессии генов, противодействующее канцерогенезу [24-27]. Ликопин влияет на систему инсулиноподобных факторов роста, которая играет ключевую роль в канцерогенезе простаты. У мужчин наблюдалась обратная связь между потреблением ликопина и уровнем инсулин-подобного фактора роста-1 (ИФР-1) [28], что позволяет предположить взаимосвязь между дефицитом ликопина и раком предстательной железы. Ликопин также влияет на инсулиноподобную систему факторов роста в нормальных клетках предстательной железы. В культивируемых клеточных линиях рака предстательной железы и нормальных клетках эпителия предстательной железы ликопин ингибирует рост клеток, стимулированный инсулиноподобным фактором роста 1 (ИФР-1), за счет снижения производства ИФР-1, стимулированного дигидротестостероном [29]. Тем не менее, в клиническом исследовании с обогащением рациона питания ликопином у 97 мужчин с низкой опухолевой нагрузкой предстательной железы, находящихся под активным наблюдением, только у трети пациентов в рандомизированных группах в течение 3 месяцев приема ликопина наблюдалось двукратное снижение экспрессии гена ИФР-1 в ткани предстательной железы по сравнению с плацебо, приводя к общему

незначительному снижению экспрессии гена ИФР-1 ликопином [30]. Такой результат может быть связан с масштабом исследования или, возможно, с ослаблением влияния ликопина на выработку ИФР-1 от лаборатории к клинической практике. Пищевая добавка ликопина у здоровых крыс снижает экспрессию ИФР-1, местную передачу сигналов андрогена в предстательной железе и воспалительные сигналы, не влияя на увеличение простаты [11,31]. Во всяком случае, похоже, что ликопин оказывает множественное влияние на ИФР-систему. В исследовании, проведенном Талвасом и соавт., сыворотка здоровых мужчин с добавкой ликопина активировала белок, связывающий ИФР-1, в культурах раковых клеток предстательной железы, в то время как экспрессия ИФР-1 оставалась не измененной [32]. Хотя данных о влиянии ликопина на ИФР-систему при ДГПЖ недостаточно, этот механизм действия может противодействовать росту предстательной железы при ДГПЖ. Цю и соавт. исследовали протеомику в нормальных клетках эпителия предстательной железы, подвергшихся воздействию ликопина по сравнению с плацебо, и обнаружили, что ликопин снижает окислительный стресс в клетках, активирует белки, способствующие апоптозу, и подавляет некоторые белки, которые участвуют в антиапоптозе [33]. В исследовании жизнеспособности клеток и апоптоза в клеточных культурах рака предстательной железы ликопин вызывает остановку клеточного цикла и апоптоз по сравнению с плацебо. Однако, такого эффекта не наблюдалось в клетках ДГПЖ [34]. Стимуляция остановки клеточного цикла и апоптоза ликопином в клетках рака предстательной железы подтверждается другим аналогичным исследованием [35]. Некоторые из потенциальных преимуществ для здоровья ликопина были связаны с мощными антиоксидантными свойствами. Поскольку ликопин накапливается в ткани предстательной железы, антиоксидантный эффект должен быть обнаружен в простате. Например, рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE) и растворимая форма (sRAGE) среди многих органов экспрессируются в ткани предстательной железы. Активация RAGE вызывает окислительный стресс. Патологические состояния, такие как диабет, сосудистые заболевания и рак, связаны с повышенной экспрессией sRAGE. В исследовании здоровых добровольцев и нормоспермических партнеров мужского пола в бесплодных парах, добавление ликопина снижало уровни sRAGE в семенной плазме обеих групп, но не в плазме крови [36]. Это может свидетельствовать о специфическом антиоксидантном эффекте ликопина в отношении предстательной железы. Однако в рандомизированном контролируемом исследовании у афроамериканских здоровых мужчин в возрасте 50-83 лет, получавших 30 мг ликопина или плацебо, уровни ликопина в ткани предстательной железы значительно повышались, но не было доказательств снижения окислительного стресса. В частности, продукты окисления ДНК и перекисного окисления липидов не были изменены при повышении уровня ликопина [17]. Таким образом, повышенные уровни ликопина в предстательной железе не предотвращают продукты окислительного стресса, но, в зависимости от измеренных маркеров, существуют данные о снижении окислительного стресса при добавлении ликопина. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять механизмы действия ликопина в снижении окислительного стресса и их клиническую значимость.

Клинические исследования

За последние 15 лет вопрос о том, связан ли прием ликопина с уменьшением риска рака предстательной железы, был исследован в ходе крупных эпидемиологических исследований. Крупнейшие исследования, такие как, например, исследование по скринингу рака предстательной железы, легких, колоректального рака и исследование профилактики рака простаты, не смогли достоверно подтвердить определенную связь между более высоким уровнем ликопина и снижением риска рака предстательной железы [37-39]. Однако некоторые эпидемиологические исследования показали снижение риска при увеличении потребления томатных продуктов [1,2]. Систематический обзор рандомизированных исследований в базе данных Cochrane показал, что все еще недостаточно данных в поддержку или для опровержения положительного эффекта от применения добавок ликопина для снижения риска рака предстательной железы [40]. В клинических исследованиях эффект ликопина, снижающий простат-специфический антиген (ПСА), наблюдался как у мужчин с высоким риском развития рака предстательной железы [41], наличием рака предстательной железы [42,43], так и с ДГПЖ [44]. Снижение ПСА во время приема ликопина может быть связано с его противовоспалительным и антипролиферативным эффектом, наблюдаемым в лабораторных исследованиях. Накопление ликопина в предстательной железе становится очевидным после 3 недель диеты, обогащенной томатными продуктами, например, у мужчин, употребляющих томатный соус ежедневно за 3 недели до радикальной простатэктомии [45]. Однако, приводят ли потенциальные положительные эффекты ликопина к клиническому улучшению Д/СНМП? Существует несколько рандомизированных контролируемых исследований, где были изучены клинические эффекты ликопина. В исследовании PROCOMB был протестирован препарат Profluss® у мужчин с симптомами Д/СНМП. Profluss® содержит комбинацию сереной ползучей (ягоды американской карликовой пальмы), селена и ликопина. Основанием для данной комбинации послужило модельное исследование на крысах с ДГПЖ, в которой ингредиенты вводились отдельно и в комбинации, и измерялись проапоптотические эффекты. Комбинация трех ингредиентов оказала наиболее выраженный эффект [46]. Пациенты были рандомизированы и получали Profluss®, Тамсулозин или оба препарата в течение одного года. Оба вмешательства значительно улучшили Международную оценку симптомов простаты (IPSS), особенно сочетание препаратов [47]. Profluss® также оказывает противовоспалительное действие, о чем свидетельствует снижение воспаления по результатам гистологии после лечения [48] и клиническое улучшение синдрома хронической тазовой боли [49]. Шварц и соавт. исследовали влияние при применении отдельно ликопина у мужчин с ДГПЖ. Пациенты были рандомизированы и получали 15 мг ликопина в сравнении с плацебо. ПСА был значительно снижен в группе, получавшей ликопин, а объем простаты оставался без изменений через 6 месяцев. В группе плацебо наблюдалось увеличение объема простаты на 24%. Таким образом, ликопин может потенциально ингибировать прогрессирование заболевания при ДГПЖ. Интересно, что показатели по шкале IPSS улучшились в обеих группах с несколько более выраженным улучшением в группе, получавшей ликопин. Это может быть связано с довольно низкими баллами IPSS при включении в исследование и наличием клинических улучшений, не связанных с главным ожидаемым результатом терапии.

Выводы

Ликопин оказывает благотворное влияние на предстательную железу. Профилактическое воздействие в отношении рака предстательной железы все еще остается предметом дискуссий. Многие лабораторные данные имеют теоретическую значимость в вопросах прогрессирования заболевания при ДГПЖ и Д/СНМП. Для изучения клинической пользы необходимы более масштабные клинические испытания. Однако, наиболее важной проблемой в отношении будущих испытаний ликопина является его биодоступность. Большинство исследований проведенных на сегодняшний день были недостаточно крупными или использовали не стандартизированные методы добавления ликопина в виде разнообразных томатных продуктов. Лучшим доступным способом введения ликопина в клинических исследованиях представляется лактоликопин. Имеются подтвержденные данные о хорошей биодоступности [20], уровни в плазме можно контролировать с помощью не инвазивной спектроскопии [50], и он уже был использован в клинических испытаниях. В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и здоровых добровольцев добавление ликопина с лактоликопином восстанавливало эндотелиальную дисфункцию [51]. Это указывает на потенциальную пользу ликопина для здоровья, которая еще не изучена.

Вклад авторов

УЭ и АБ провели поиск медицинской литературы и выделили данные, использованные в исследовании. ХП и СМ проанализировали выделенные данные, подтвердили валидность поиска. СМ и ХП подготовили первоначальную и окончательную рукописи. ХП является гарантом исследования и старшим автором.

Конфликт интересов

ХП получил образовательный грант от компании Camnutra (Кембридж, Великобритания) для проведения исследования.

Литература

1. Giovannucci E (2005) Tomato products, lycopene, and prostate cancer: a review of the epidemiological literature. *J Nutr* 135: 2030S-1S.
2. Giovannucci E (2002) A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. *Exp Biol Med (Maywood)* 227: 852-859.
3. Le Marchand L, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR (1991) Vegetable and fruit consumption in relation to prostate cancer risk in Hawaii: a reevaluation of the effect of dietary beta-carotene. *Am J Epidemiol* 133: 215-219.
4. Stacewicz-Sapuntzakis M, Bowen PE (2005) Role of lycopene and tomato products in prostate health. *Biochim Biophys Acta* 1740: 202-205.
5. Mohanty NK, Saxena S, Singh UP, Goyal NK, Arora RP (2005) Lycopene as a chemopreventive agent in the treatment of high-grade prostate intraepithelial neoplasia. *Urol Oncol* 23: 383-385.
6. Van Poppel H, Tombal B (2011) Chemoprevention of prostate cancer with nutrients and supplements. *Cancer Manag Res* 3: 91-100.
7. Madersbacher S, Berger I, Pohnholzer A, Marszalek M (2008) Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol* 18: 16-20.
8. Azimi H (2012) A review of animal and human studies for management of benign prostatic hyperplasia with natural products: perspective of new pharmacological agents. *In amm Allergy Drug Targets* 11: 207221.
9. Kim HS, Bowen P, Chen L, Duncan C, Ghosh L, et al. (2003) Effects of tomato sauce consumption on apoptotic cell death in prostate benign hyperplasia and carcinoma. *Nutr Cancer* 47: 40-47.
10. Obermüller-Jevic UC, Olano-Martin E, Corbacho AM, Eiserich JP, van der Vliet A, et al. (2003) Lycopene inhibits the growth of normal human prostate epithelial cells *in vitro*. *J Nutr* 133: 3356-3360.
11. Herzog A, Siler U, Spitzer V, Seifert N, Denelavas A, et al. (2005) Lycopene reduced gene expression of steroid targets and in ammatory markers in normal rat prostate. *FASEB J* 19: 272-274.
12. Schwarz S, Obermüller-Jevic UC, Hellmis E, Koch W, Jacobi G, et al. (2008) Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia. *J Nutr* 138: 49-53.
13. Dewell A, Weidner G, Sumner MD, Chi CS, Ornish D (2008) A very-low-fat vegan diet increases intake of protective dietary factors and decreases intake of pathogenic dietary factors. *J Am Diet Assoc* 108: 347-356.
14. Park E, Stacewicz-Sapuntzakis M, Shari R, Wu Z, Freeman VL, et al. (2013) Diet adherence dynamics and physiological responses to a tomato product whole-food intervention in African-American men. *Br J Nutr* 109: 2219-2230.
15. Parsons JK, Newman VA, Mohler JL, Pierce JP, Flatt S, et al. (2008) Dietary modification in patients with prostate cancer on active surveillance: a randomized, multicentre feasibility study. *BJU Int* 101: 1227-1231.
16. Carmody JF, Olendzki BC, Merriam PA, Liu Q, Qiao Y, et al. (2012) A novel measure of dietary change in a prostate cancer dietary program incorporating mindfulness training. *J Acad Nutr Diet* 112: 1822-1827.
17. van Breemen RB, Shari R, Viana M, Pajkovic N, Zhu D, et al. (2011) Antioxidant effects of lycopene in African American men with prostate cancer or benign prostate hyperplasia: a randomized, controlled trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 4: 711-718.
18. Barber NJ, Barber J (2002) Lycopene and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 5: 6-12.
19. Hadley CW, Miller EC, Schwartz SJ, Clinton SK (2002) Tomatoes, lycopene, and prostate cancer: progress and promise. *Exp Biol Med (Maywood)* 227: 869-880.
20. Richelle M, Bortlik K, Liardet S, Hager C, Lambelet P, et al. (2002) A food-based formulation provides lycopene with the same bioavailability to humans as that from tomato paste. *J Nutr* 132: 404-408.
21. Burri BJ, Chapman MH, Neidlinger TR, Seo JS, Ishida BK (2009) Tangerine tomatoes increase total and tetra-cis-lycopene isomer concentrations more than red tomatoes in healthy adult humans. *Int J Food Sci Nutr* 60(1): 1-16.
22. Diwadkar-Navsariwala V, Novotny JA, Gustin DM, Sosman JA, Rodvold KA, et al. (2003) A physiological pharmacokinetic model describing the disposition of lycopene in healthy men. *J Lipid Res* 44: 1927-1939.
23. Canene-Adams K, Lindshield BL, Wang S, Jeffery EH, Clinton SK, et al. (2007) Combinations of tomato and broccoli enhance antitumor activity in dunning r3327-h prostate adenocarcinomas. *Cancer Res* 67: 836-843.
24. Limpens J, Schröder FH, de Ridder CM, Bolder CA, Wildhagen MF, et al. (2006) Combined lycopene and vitamin E treatment suppresses the growth of PC-346C human prostate cancer cells in nude mice. *J Nutr* 136: 1287-1293.
25. Yang CM (2011) Growth inhibitory efficacy of lycopene and beta-carotene against androgen-independent prostate tumor cells xenografted in nude mice. *Mol Nutr Food Res* 55: 606-612.
26. Konijeti R, Henning S, Moro A, Sheikh A, Elashoff D, et al. (2010) Chemoprevention of prostate cancer with lycopene in the TRAMP model. *Prostate* 70: 1547-1554.
27. Venkateswaran V, Fleshner NE, Sugar LM, Klotz LH (2004) Antioxidants block prostate cancer in lady transgenic mice. *Cancer Res* 64: 5891-5896.
28. Mucci LA, Tamimi R, Lagiou P, Trichopoulou A, Benetou V, et al. (2001) Are dietary influences on the risk of prostate cancer mediated through the insulin-like growth factor system? *BJU Int* 87: 814-820.
29. Liu X (2008) Lycopene inhibits IGF-I signal transduction and growth in normal prostate epithelial cells by decreasing DHT-modulated IGF-I production in co-cultured reactive stromal cells. *Carcinogenesis* 29(4): 816-823.

30. Chan JM, Weinberg V, Magbanua MJ, Sosa E, Simko J, et al. (2011) Nutritional supplements, COX-2 and IGF-1 expression in men on active surveillance for prostate cancer. *Cancer Causes Control* 22: 141-150.
31. Siler U, Herzog A, Spitzer V, Seifert N, Denelavas A, et al. (2005) Lycopene effects on rat normal prostate and prostate tumor tissue. *J Nutr* 135: 2050S-2S.
32. Talvas J, Caris-Veyrat C, Guy L, Ramebeau M, Lyan B, et al. (2010) Differential effects of lycopene consumed in tomato paste and lycopene in the form of a purified extract on target genes of cancer prostatic cells. *Am J Clin Nutr* 91: 1716-1724.
33. Qiu X, Yuan Y, Vaishnav A, Tessel MA, Nonn L, et al. (2013) Effects of lycopene on protein expression in human primary prostatic epithelial cells. *Cancer Prev Res (Phila)* 6: 419-427.
34. Soares Nda C, Teodoro AJ, Oliveira FL, Santos CA, Takiya CM, et al. (2013) Influence of lycopene on cell viability, cell cycle, and apoptosis of human prostate cancer and benign hyperplastic cells. *Nutr Cancer* 65: 1076-1085.
35. Teodoro AJ, Oliveira FL, Martins NB, Maia Gde A, Martucci RB, et al. (2012) Effect of lycopene on cell viability and cell cycle progression in human cancer cell lines. *Cancer Cell Int* 12: 36.
36. Oborna I (2011) A randomized controlled trial of lycopene treatment on soluble receptor for advanced glycation end products in seminal and blood plasma of normospermic men. *Am J Reprod Immunol* 66: 179-184.
37. Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, Chatterjee N, Leitzmann MF, et al. (2006) A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 92-98.
38. Peters U (2007) Serum lycopene, other carotenoids, and prostate cancer risk: a nested case-control study in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16: 962-968.
39. Kristal AR, Till C, Platz EA, Song X, King IB, et al. (2011) Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20: 638-646.
40. Ilic D, Forbes KM, Hammad C (2011) Lycopene for the prevention of prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*: CD008007.
41. Bunker CH, McDonald AC, Evans RW, de la Rosa N, Boumosleh JM, et al. (2007) A randomized trial of lycopene supplementation in Tobago men with high prostate cancer risk. *Nutr Cancer* 57: 130-137.
42. Schröder FH, Roobol MJ, Boevé ER, de Mutsert R, Zuijgeest-van Leeuwen SD, et al. (2005) Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study in men with prostate cancer and rising PSA: effectiveness of a dietary supplement. *Eur Urol* 48: 922-930.
43. Barber NJ (2006) Lycopene inhibits DNA synthesis in primary prostate epithelial cells *in vitro* and its administration is associated with a reduced prostate-specific antigen velocity in a phase II clinical study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 9: 407-413.
44. Edinger MS, Koff WJ (2006) Effect of the consumption of tomato paste on plasma prostate-specific antigen levels in patients with benign prostate hyperplasia. *Braz J Med Biol Res* 39: 1115-1119.
45. Bowen P, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Shari R, et al. (2002) Tomato sauce supplementation and prostate cancer: lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 227: 886-893.
46. Minutoli L (2014) Inhibitors of apoptosis proteins in experimental benign prostatic hyperplasia: effects of *Serenoa repens*, selenium and lycopene. *J Biomed Sci* 21:19.
47. Morgia G, Russo GI, Voce S, Palmieri F, Gentile M, et al. (2014) *Serenoa repens*, lycopene and selenium versus tamsulosin for the treatment of LUTS/ BPH. An Italian multicenter double-blinded randomized study between single or combination therapy (PROCOMB trial). *Prostate* 74: 1471-1480.
48. Morgia G (2013) Effects of *Serenoa repens*, selenium and lycopene (Pro uss(R)) on chronic inflammation associated with benign prostatic hyperplasia: results of "FLOG" (Flogosis and Pro uss in Prostatic and Genital Disease), a multicentre Italian study. *Int Braz J Urol* 39: 214-221.
49. Morgia G, Mucciardi G, Gali A, Madonia M, Marchese F, et al. (2010) Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome category IIIA with *Serenoa repens* plus selenium and lycopene (Pro uss) versus *S. repens* alone: an Italian randomized multicenter-controlled study. *Urol Int* 84: 400-406.
50. Blume-Peytavi U (2009) Cutaneous lycopene and beta-carotene levels measured by resonance Raman spectroscopy: high reliability and sensitivity to oral lactolycopene deprivation and supplementation. *Eur J Pharm Biopharm* 73: 187-194.
51. Gajendragadkar PR (2014) Effects of oral lycopene supplementation on vascular function in patients with cardiovascular disease and healthy volunteers: a randomised controlled trial. *PLoS One* 9:e99070.