

ไลโคปีนกับการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจ และมะเร็ง

ประสิทธิ์ สุวรรณเลิศ¹, พัชรี บุญศิริ¹, เตือนจิต คำพิทักษ์¹

บทคัดย่อ

ระดับคอเลสเตอรอลที่สูงและภาวะ oxidative damage ที่เกิดจากอนุมูลอิสระมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ นอกจากนี้ภาวะ oxidative damage ต่อดีเอ็นเอยังเป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งได้อีกด้วย ไลโคปีน (lycopene) เป็นหนึ่งในอนุพันธ์ของแคโรทีนอยด์ที่พบได้ในผักผลไม้สีแดงโดยพบว่ามีปริมาณมากในมะเขือเทศ ไลโคปีนเป็นแอนติออกซิแดนท์ (antioxidant) ที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในกลุ่มแคโรทีนอยด์ (carotenoid) โดยมีประสิทธิภาพในการทำหน้าที่แอนติออกซิแดนท์มากกว่าบีตาแคโรทีน (β -carotene) 2 เท่า และมากกว่าอัลฟาโทโคฟีรอล (α -tocopherol) หรือวิตามินอีถึง 10 เท่า นอกจากนี้ไลโคปีนยังมีคุณสมบัติในการลดระดับคอเลสเตอรอลและการทำหน้าที่เป็นสารต้านมะเร็ง การศึกษาทางระบาดวิทยาสนับสนุนถึงบทบาทสำคัญของไลโคปีนในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจ และมะเร็งโดยเฉพาะมะเร็งต่อมลูกหมาก

คำรหัส: ไลโคปีน • แอนติออกซิแดนท์ • โรคหลอดเลือดหัวใจ • มะเร็ง

บทนำ

โรคหลอดเลือดหัวใจ และมะเร็งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของประชากรโลกและประชากรไทยในปัจจุบัน การเลือกบริโภคผักและผลไม้ที่มีไลโคปีนเป็นองค์ประกอบอาจช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและมะเร็งลงได้ ไลโคปีนหนึ่งในอนุพันธ์กลุ่มแคโรทีนอยด์สังเคราะห์โดยพืชพบมากในมะเขือเทศมีโครงสร้างแบบสายยาวไม่เป็นวง (acyclic) ประกอบด้วย conjugated double bonds 11 ตำแหน่ง และ non-conjugated double bonds 2 ตำแหน่ง ไลโคปีนมีประสิทธิภาพในการทำหน้าที่แอนติออกซิแดนท์มากกว่าบีตาแคโรทีน 2 เท่า และมากกว่าวิตามินอี 10 เท่า นอกจากนี้ไลโคปีนมีคุณสมบัติสามารถลดระดับคอเลสเตอรอลในร่างกายและคุณสมบัติการเป็นสารต้านมะเร็งอีกด้วย มีการศึกษาพบว่าไลโคปีนมีความสำคัญในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจ และมะเร็งโดยเฉพาะมะเร็งต่อมลูกหมาก

โครงสร้างทางเคมีของไลโคปีน

ไลโคปีนเป็นรงควัตถุสีแดงที่พบตามธรรมชาติ (natural pigment) เป็นหนึ่งในสมาชิกของกลุ่มแคโรทีนอยด์ที่พบในปัจจุบันประมาณ 600 ชนิด¹ ไลโคปีนสามารถสังเคราะห์ได้โดยพืชและ จุลชีพ (microorganism) แหล่งไลโคปีนที่สำคัญคือมะเขือเทศ นอกจากนี้ยังพบไลโคปีนใน แดงโม อุ่นแดง รวมถึงผักผลไม้สีแดง²

โครงสร้างของไลโคปีนประกอบด้วยอะตอมคาร์บอน 40 อะตอม และอะตอมไฮโดรเจน 56 อะตอม (C₄₀H₅₆) โดยมีน้ำหนักโมเลกุล 536.89 ดาลตัน และส่วนประกอบของโมเลกุล (molecular composition) คิดเป็นอะตอมคาร์บอนร้อยละ 89.49 และอะตอมไฮโดรเจนร้อยละ 10.51 ในธรรมชาติไลโคปีนอยู่ในรูปของไฮโดรคาร์บอน (hydrocarbon) สายยาวไม่เป็นวง (acyclic) แบบ all trans-configuration โดยมีหมู่เมทิล (CH₃) เป็นหมู่แสดงหน้าที่ (functional group) และ

¹ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Lycopene and prevention of coronary heart disease and cancer

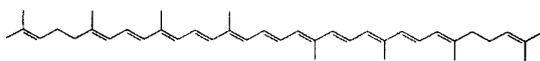
Prasit Suwannalert¹, Patcharee Boonsiri¹, Tueanjit Khampitak¹

Abstract

Hypercholesterolemia and oxidative damage induced by reactive oxygen species (ROS) play an important role in the etiology of coronary heart disease. Oxidative damage to DNA is implicated in cancer initiation. Lycopene is a member of carotenoids that present in red colored fruits and vegetables, especially tomatoes which are the major source of lycopene. It is the most potent antioxidant in carotenoid group. It has 2 and 10 times more singlet oxygen quenching activity than β -carotene and α -tocopherol, respectively. Moreover, lycopene has other biological activities including inhibition of cholesterol synthesis and anticancer. Epidemiological studies have shown that lycopene can prevent coronary artery disease and cancer, especially prostate cancer.

Keyword: lycopene • antioxidant • coronary heart disease • cancer

ประกอบด้วย conjugated double bonds 11 ตำแหน่ง และ non-conjugated double bonds 2 ตำแหน่ง (รูปที่ 1) จากลักษณะโครงสร้างดังกล่าวพบว่าไลโคปีน มีจำนวน conjugated double bonds มากที่สุดในกลุ่มอนุพันธ์ของแคโรทีนอยด์ทั้งหมด^{1,3}



Lycopene

รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของไลโคปีน¹

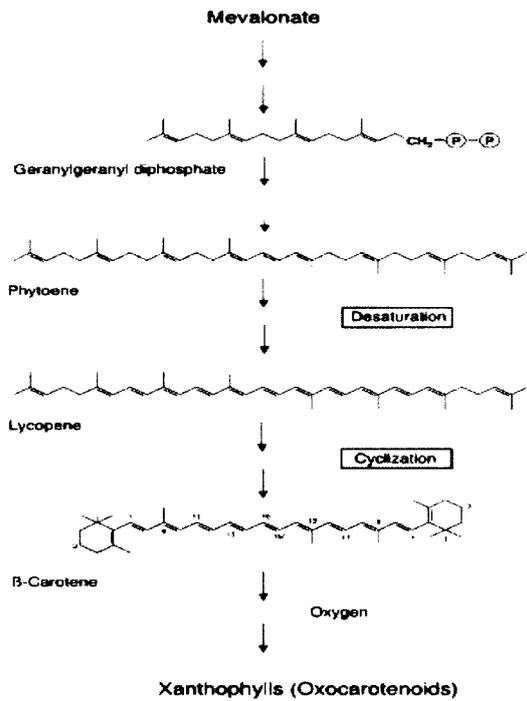
โครงสร้างทางเคมีของไลโคปีน (C₄₀, H₅₆) แบบ all trans-configuration [โดยมีหมู่เมทิล (CH₃) เป็นหมู่แสดงหน้าที่ (functional group)] และประกอบด้วย conjugated double bonds 11 ตำแหน่ง และ non-conjugated double bonds 2 ตำแหน่ง

การสังเคราะห์ไลโคปีน

กระบวนการสังเคราะห์ไลโคปีนโดย mevalonic acid pathway เริ่มจาก isopentenyl diphosphate (IPP) ซึ่ง IPP สามารถเปลี่ยนเป็น dimethylallyl diphosphate (DMAPP) โดยอาศัยเอนไซม์ไอโซเมอเรส (IPP isomerase) พบว่า DMAPP ทำหน้าที่เป็นตัวย่อย (substrate) ในการสร้าง geranylgeranyl diphosphate (GGPP)⁴ (รูปที่ 2)

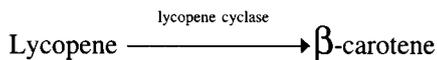
GGPP ประกอบด้วยคาร์บอน 20 อะตอมเป็นตัวเริ่มต้นในการสร้างไฟโทอิน (phytoene) ซึ่งเป็นอนุพันธ์แรกของแคโรทีนอยด์ มีจำนวนคาร์บอน 40 อะตอม มีโครงสร้าง conjugated double bonds 3 ตำแหน่ง เป็นองค์ประกอบ ไฟโทอินสามารถเปลี่ยนเป็นอนุพันธ์อื่นๆในกลุ่มแคโรทีนอยด์โดยการเติมพันธะคู่ (desaturation) ได้เป็นไลโคปีนที่มีองค์ประกอบของโครงสร้างเป็นแบบ conjugated double bonds 11 ตำแหน่ง^{4,5}

¹Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Khon Kaen University



รูปที่ 2 กระบวนการสังเคราะห์แคโรทีนอยด์โดยมีไลโคปีนเป็นสารมัธยันต์ (intermediate)⁶

ไลโคปีนสามารถเปลี่ยนเป็นบีตาแคโรทีน (β -carotene) โดยอาศัยเอนไซม์ lycopene cyclase ซึ่งเอนไซม์นี้สร้างมาจากจีน lycopene cyclase (CrtL)



โดยการทำงานของจีน CrtL จะถูกควบคุมแบบ down-regulation ในระหว่างที่มีการสุกของผักและผลไม้ ซึ่งส่งผลต่อการแสดงออกของจีน CrtL ทำให้ปริมาณเอนไซม์ lycopene cyclase ลดลง การเปลี่ยนไลโคปีนเป็นบีตาแคโรทีนจึงลดลง ทำให้พบปริมาณไลโคปีนมากในช่วงที่มีการสุกของผักและผลไม้⁷

ดังได้กล่าวแล้วว่าไลโคปีนในธรรมชาติอยู่ในรูป all trans-form แต่ไลโคปีนในร่างกายมีโครงสร้างเป็นแบบ all trans-form และ cis-form อย่างละเท่าๆ กัน โดยพบรูปของ cis-form แบบ 5-cis, 9-cis, 13 cis และ

15 cis¹ ไลโคปีน cis-form มี bioavailability มากกว่า trans-form เพราะสามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดีกว่า⁸ ค่าปกติของไลโคปีนในซีรัมมีประมาณ 0.22 - 1.06 nmol/ml ซึ่งมีปริมาณมากที่สุดในกลุ่มแคโรทีนอยด์คิดเป็นร้อยละ 43 ของกลุ่มแคโรทีนอยด์^{3, 6} นอกจากนี้ยังพบไลโคปีนปริมาณสูงในเนื้อเยื่อของอัณฑะ (testis) และต่อมลูกหมาก (prostate)⁹

ความสำคัญของไลโคปีน

เนื่องจากร่างกายเรามีการสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมจำพวกสารเคมี รังสี หรือควันทันทีที่มีสารประกอบของออกซิเจนอยู่ตลอดเวลา รวมถึงกระบวนการเมแทบอลิซึมในร่างกาย เช่น การหายใจในระดับเซลล์ ซึ่งส่งผลให้ร่างกายอาจมีออกซิเจนที่เกินความต้องการของร่างกายเป็นผลทำให้เกิด reactive oxygen species (ROS) ในร่างกายได้ ROS ที่เกิดขึ้นนั้นถ้าร่างกายไม่สามารถกำจัดได้หมดอาจทำให้เกิดผลเสียต่อ ดีเอ็นเอ โปรตีน และลิพิด โดยอาจทำให้เกิดการเสียสมดุลในการทำงานของร่างกายนำไปสู่การเกิดโรค โดยเฉพาะโรคหลอดเลือดหัวใจ และมะเร็ง¹⁰

ไลโคปีนทำหน้าที่เป็นแอนติออกซิแดนซ์ ในการป้องกันความเสียหายต่อ ดีเอ็นเอ โปรตีน และลิพิดที่เกิดจาก ROS โดยเฉพาะ singlet oxygen และ peroxy radicals เช่นเดียวกับอนุพันธ์ในกลุ่มแคโรทีนอยด์² จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าไลโคปีนทำหน้าที่เป็นแอนติออกซิแดนซ์ที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในอนุพันธ์กลุ่มแคโรทีนอยด์ ซึ่งประสิทธิภาพมากกว่าบีตาแคโรทีน 2 เท่า และมากกว่าอัลฟาโทโคฟีรอล หรือวิตามินอีถึง 10 เท่า¹¹ จากจำนวน conjugated double bonds ยิ่งมากยิ่งมีผลต่อการทำหน้าที่แอนติออกซิแดนซ์⁶ ไลโคปีนมีจำนวน conjugated double bonds มากที่สุดเมื่อเทียบกับอนุพันธ์ในกลุ่มแคโรทีนอยด์คือมี conjugated double bonds 11 ตำแหน่ง และ non-conjugated double bonds 2 ตำแหน่ง¹ ไลโคปีนจะใช้บริเวณ conjugated double bonds ในการดับสัญญาณ (quenching) ROS โดย conjugated double bonds ของไลโคปีนจะรับ

พลังงานจากภาวะกระตุ้น (excited state) ของ ROS พลังงานที่ได้รับนี้จะถูกส่งต่อเป็นทอดๆ ระหว่างพันธะคู่ภายในสาย conjugated double bonds โดยที่ระหว่างที่มีการส่งต่อพลังงานภายในสาย conjugated double bonds ของไลโคปีนนั้นจะมีการค่อย ๆ ปลดปล่อยพลังงานที่ได้รับในรูปของพลังงานความร้อน (thermal energy) เพื่อลดความเป็นอันตรายที่จะเกิดกับเซลล์ และยังส่งผลให้สามารถดับสัญญาณของ ROS ลงได้ จึงเป็นการป้องกันความเสียหายที่เกิดกับเซลล์ร่างกายอันสืบเนื่องมาจาก ROS ได้อย่างมีประสิทธิภาพ^{2, 6}

นอกจากบทบาทในด้านแอนติออกซิแดนท์แล้ว ไลโคปีนยังมีบทบาทอื่นๆ อีก เช่น ทำหน้าที่ควบคุม gap-junctional communication (GJC) ซึ่งเป็นช่องติดต่อระหว่างเซลล์ทำหน้าที่ในการควบคุมการแลกเปลี่ยนสารประกอบน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low-molecular-weight compounds) และสารส่งสัญญาณ (signalling molecule) พบว่า GJC จะลดจำนวนลงในภาวะที่เกิดมะเร็ง และไลโคปีนสามารถเพิ่มจำนวน GJC ได้โดยควบคุมผ่านจิ้น connexin 43^{1,12} ไลโคปีนยังมีบทบาทในการควบคุมการแบ่งเซลล์ในระยะ G₀-G₁ ของวัฏจักรเซลล์ (cell cycle)³ รวมถึงบทบาทในการยับยั้งการเจริญเติบโต (proliferation) ของ human cancer cells โดยพบว่าไลโคปีนสามารถยับยั้ง insulin-like growth factors (IGF-1) ใน cancer cell lines^{3,13} ไลโคปีนยังมีผลลดระดับ คอเลสเตอรอลในร่างกายโดยช่วยยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ควบคุมกระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล^{14, 15}

ไลโคปีนกับการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจและมะเร็ง

สาเหตุหนึ่งที่สำคัญและเป็นที่ยอมรับกันในปัจจุบันของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ นอกจากการที่มีระดับคอเลสเตอรอลที่สูงแล้ว ยังมีผลมาจากทฤษฎีของ macrophage กล่าวคือเมื่อ Monocytes พา low density lipoprotein (LDL) ซึ่งถูก oxidized โดย ROS เป็น

oxidized LDL เข้าไปในชั้น intima ของหลอดเลือดแดง oxidized LDL จะถูก macrophage ในชั้น intima ของหลอดเลือดแดงกินพร้อมเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ซึ่งมีไซโทพลาสซึมใสเป็นฟอง (foam cells) ในขณะเดียวกัน macrophage ที่รับ oxidized LDL เข้าไปยังสามารถหลั่งสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดการสร้างหลอดเลือดชั้นใหม่บริเวณฐานของ plaque และสามารถสร้าง proteases ต่างๆ เช่น collagenases และ elastases ซึ่งมีผลทำให้เกิดส่วนเนื้อตาย นอกจากนี้ collagen ที่เสียหายไปจะมีคุณสมบัติเป็นตัวกระตุ้นให้เกิด thrombus ได้ จะเห็นว่า macrophage และ ROS มีผลต่อการสร้างและพัฒนาโรคของ atherosclerosis^{1,15,16}

เนื่องจากไลโคปีนเป็นแอนติออกซิแดนท์ช่วยในการกำจัด ROS จึงยับยั้งการเกิด oxidized LDL ซึ่งลดสาเหตุการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตามทฤษฎีของ macrophage ได้ นอกจากนี้ยังพบว่าไลโคปีนมีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับการลดระดับคอเลสเตอรอลดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น^{14,15} จึงเป็นเหตุผลที่สนับสนุนว่าไลโคปีนมีความสำคัญในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้^{2,17} จากการศึกษาทางระบาดวิทยาในแง่ความสัมพันธ์ของไลโคปีนกับการลดความเสี่ยงของโรคหัวใจพบว่าไลโคปีนมีความสัมพันธ์ในการป้องกันความเสี่ยงจากโรคหลอดเลือดหัวใจ¹⁸ และภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด (myocardial infarction)¹⁹ ยังมีข้อมูลการศึกษาในกลุ่มประเทศแถบยุโรปถึง 10 ประเทศสนับสนุนว่าไลโคปีนมีความสัมพันธ์ในการป้องกันความเสี่ยงจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้²⁰

มะเร็ง มีสาเหตุหนึ่งมาจาก ROS ในการทำให้เกิดผลเสียต่อ ดีเอ็นเอ โปรตีน และลิพิด ซึ่งเมื่อมีการทำลายหรือทำให้เกิดความเสียหายต่อชีวโมเลกุลต่างๆ เหล่านี้ อาจทำให้เกิดการเสียสมดุลในการควบคุมการทำงานของเซลล์ภายในร่างกาย โดยเฉพาะต่อ ดีเอ็นเอ นั้นเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคมะเร็งได้¹⁰ การที่ไลโคปีนมีคุณสมบัติเป็นแอนติออกซิแดนท์ที่มีประสิทธิภาพสูงที่สุดในกลุ่มแคโรทีนอยด์ และยังมีบทบาทเกี่ยวกับการทำหน้าที่เป็นสารต้านมะเร็งดังกล่าวข้างต้น^{1,12} เป็นเหตุผล

ให้ไลโคปีนมีส่วนสำคัญในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง^{2,11} จากข้อมูลที่พบว่าไลโคปีนมีการกระจายตัวแบบจำเพาะ โดยเฉพาะที่เนื้อเยื่อบริเวณต่อมลูกหมากอาจเป็นเหตุผลสนับสนุนการป้องกันมะเร็งต่อมลูกหมากของไลโคปีนได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁹ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากมีระดับของไลโคปีนในซีรัมต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ป่วยเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก และระดับของไลโคปีนในพลาสมาที่สูงขึ้นมีผลช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก^{21,22} รวมทั้งไลโคปีนจากมะเขือเทศและผลิตภัณฑ์จากมะเขือเทศมีผลลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก และลดความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งชนิดต่างๆได้อีกด้วย^{23,24} Harvard School of Medicine ได้สำรวจเพศชายที่ไม่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากจำนวน 47,894 ราย พบว่ามีพฤติกรรมการบริโภคอาหารที่มีองค์ประกอบของไลโคปีน²⁵ นอกจากนี้ยังพบว่าการรับประทานมะเขือเทศสามารถลดอัตราการเกิดมะเร็งได้มากกว่าร้อยละ 50^{26, 27}

บทสรุป

ไลโคปีนเป็นหนึ่งในอนุพันธ์ของแคโรทีนอยด์สังเคราะห์ได้โดยพืชและจุลชีพ เป็นรงควัตถุสีแดงตามธรรมชาติพบได้ในผักและผลไม้ โดยพบปริมาณมากในมะเขือเทศ มีความสำคัญในการทำหน้าที่เป็นแอนติออกซิแดนท์ต่อROS โดยเฉพาะการดับสัญญาณ singlet oxygen ได้อย่างมีประสิทธิภาพที่สุด นอกจากนี้ไลโคปีนยังสามารถลดระดับคอเลสเตอรอลในร่างกาย และมีคุณสมบัติในการเป็นสารต้านมะเร็ง ไลโคปีนจึงมีความสำคัญในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจ และมะเร็ง โดยเฉพาะมะเร็งต่อมลูกหมาก ซึ่งมีผลการศึกษาทั้งทางด้าน การทดลองและทางด้านระบาดวิทยาสันับสนุนบทบาทความสำคัญของไลโคปีนในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจ และมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacother* 2004; 58:100-10.
2. Banhegyi G. Lycopene a natural antioxidant. *Orv Hetil* 2005; 146:1621-4.
3. Heber D, Lu QY. Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp Biol Med* 2002; 227:920-3.
4. Porter JW, Lincoln RE. Lycopersicon selections containing a high content of carotenes and colorless polyenes; the mechanism of carotene biosynthesis. *Arch Biochem* 1950; 27:390-403.
5. Armstrong GA, Hearst JE. Carotenoids 2: Genetics and molecular biology of carotenoid pigment biosynthesis. *Faseb J* 1996; 10:228-37.
6. Stahl W, Sies H. Lycopene: a biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys* 1996; 336:1-9.
7. Ronen G, Cohen M, Zamir D, Hirschberg J. Regulation of carotenoid biosynthesis during tomato fruit development: expression of the gene for lycopene epsilon-cyclase is down-regulated during ripening and is elevated in the mutant Delta. *Plant J* 1999; 17:341-51.
8. Boileau TW, Boileau AC, Erdman JW, Jr. Bioavailability of all-trans and cis-isomers of lycopene. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002; 227:914-9.
9. Schmitz HH, Poor CL, Wellman RB, Erdman JW, Jr. Concentrations of selected carotenoids and vitamin A in human liver, kidney and lung tissue. *J Nutr* 1991; 121:1613-21.
10. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 1996; 16:33-50.
11. Stahl W, Sies H. Antioxidant activity of carotenoids. *Mol Aspects Med* 2003; 24:345-51.

12. Trosko JE, Chang CC. Mechanism of up-regulated gap junctional intercellular communication during chemoprevention and chemotherapy of cancer. *Mutat Res* 2001; 480-481:219-29.
13. Herzog A, Siler U, Spitzer V, Seifert N, Denelavas A, Hunziker PB, et al. Lycopene reduced gene expression of steroid targets and inflammatory markers in normal rat prostate. *Faseb J* 2005; 19:272-4.
14. 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.
15. Rao AV. Lycopene, tomatoes, and the prevention of coronary heart disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002; 227:908-13.
16. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344:793-5.
17. Heber D. Vegetables, fruits and phytoestrogens in the prevention of diseases. *J Postgrad Med* 2004; 50:145-9.
18. Sesso HD, Buring JE, Norkus EP, Gaziano JM. Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:47-53.
19. Das S, Otani H, Maulik N, Das DK. Lycopene, tomatoes, and coronary heart disease. *Free Radic Res* 2005; 39:449-55.
20. Kohlmeier L, Hastings SB. Epidemiologic evidence of a role of carotenoids in cardiovascular disease prevention. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:1370-76.
21. Rao AV, Fleshner N, Agarwal S. Serum and tissue lycopene and biomarkers of oxidation in prostate cancer patients: a case-control study. *Nutr Cancer* 1999; 33:159-64.
22. Wu K, Erdman JW, Jr., Schwartz SJ, Platz EA, Leitzmann M, Clinton SK, et al. Plasma and dietary carotenoids, and the risk of prostate cancer: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:260-9.
23. Campbell JK, Canene-Adams K, Lindshield BL, Boileau TW, Clinton SK, Erdman JW, Jr. Tomato phytochemicals and prostate cancer risk. *J Nutr* 2004; 134:3486-92.
24. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:340-5.
25. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:317-31.
26. Donaldson MS. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J* 2004; 3:19.
27. Colditz GA, Branch LG, Lipnick RJ, Willett WC, Rosner B, Posner BM, et al. Increased green and yellow vegetable intake and lowered cancer deaths in an elderly population. *Am J Clin Nutr* 1985; 41:32-6.