

# Znaczenie fitoestrogenów roślinnych w profilaktyce osteoporozy

Wyższa Szkoła Zawodowa Łódzkiej Korporacji Oświatowej, Łódź  
Rektor: prof. nadzw. dr inż. Janusz Baranowski

## THE IMPORTANCE OF PLANT PHYTOESTROGENS IN THE PREVENTION OF OSTEOPOROSIS

### SUMMARY

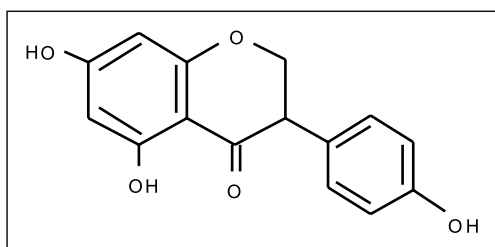
*Osteoporosis is the gradual declining in bone mass with age, leading to increased bone fragility and fractures. Fractures in hip and spine are known to be the most important complication of the disease. Menopause is one of the most common risk factors of osteoporosis. Dietary phytoestrogens are emerging as a valid alternative to estrogens in the treatment of menopause-related diseases, such as osteoporosis. Phytoestrogens are numerous and nearly ubiquitous in the plant kingdom, having been found in almost all plants. They are subdivided into many classes but for human use the most interesting are isoflavones, lignans and coumestans. The major sources of isoflavones in the human diet are soy and its derivatives.*

**KEY WORDS:** ISOFLAVONES – GENISTEIN – DAIDZEIN  
– SOYA – PREVENTION – OSTEOPOROSIS

### Wstęp

Fitoestrogeny to związki pochodzenia roślinnego o budowie niesteroidowej. Wykazują one wiele działań estrogenopodobnych (1). Wyróżnia się trzy klasy fitoestrogenów: izoflawony, lignany i kumestany (2, 3) (tab. 1). Głównym źródłem izoflawonów w diecie człowieka są soja i jej produkty. Do lignanów należą sekoizolaricirezynol oraz matairezynol, które występują głównie w nasionach lnu i słonecznika. Występują one zwykle w postaci nieaktywnych glikozydów lub w formie prekursorowej (4, 5) (ryc. 1).

W ostatnich latach prowadzonych jest wiele badań nad znaczeniem fitoestrogenów w profilaktyce



Ryc. 1. Forma prekursorowa izoflawonów.

i leczeniu osteoporozy, która jest obecnie istotnym problemem zdrowotnym na całym świecie. WHO definiuje osteoporozę jako układową chorobę szkieletu, cechującą się niską masą kostną, upośledzoną gęstością tkanki kostnej, a w konsekwencji zwiększoną jej łamliwością i podatnością na złamania. Osteoporoza jest przewlekłą, metaboliczną chorobą kości, która prowadzi stopniowo do obniżenia ich masy, zaburzeń struktury i wytrzymałości, co w konsekwencji grozi złamaniami.

Osteoporoza powoduje dolegliwości bólowe, nie sprawność fizyczną i znacznie obniża jakość życia, a ponadto prowadzi do złamań, które są podstawowym objawem klinicznym ujawniającym chorobę (6). Chorobę tę poprzedza długi okres osteopenii, czyli stanu zmniejszonego stopnia mineralizacji kości w stosunku do wartości normalnych. Dane epidemiologiczne wskazują na wzrastającą liczbę przypadków złamań spowodowanych osteoporozą. Zjawisko to dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn, jednak w przypadku kobiet przyczyną osteoporozy typu I, czyli pomenopauzalnej, są zmiany hormonalne po menopauzie, gdyż wskaźnik utraty masy kostnej u kobiet jest w tym okresie najwyższy. Osteoporoza występuje sześciokrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Rozwój osteoporozy związany jest z wielkością szczytowej masy kostnej oraz z wiekiem i stanem hormonalnym. Estrogeny zatem odgrywają podstawową rolę w utrzymaniu masy kostnej i stabilizują metabolizm kostny, doprowadzając do hamowania aktywności resorpcyjnej osteoklastów oraz aktywności kościotwórczej osteoblastów (7). Osteoblasty natomiast hamują sekrecję cytokin, które stanowią parakrynne stymulatory metabolizmu osteoklastów. W przypadku niedoboru estrogenów dochodzi do zwiększonej resorpcji kości, której towarzyszy uwalnianie dużej ilości wapnia. Intensywne badania wskazują, że dieta bogata w fitoestrogeny może mieć pozytywny wpływ na profilaktykę i leczenie osteoporozy.

Tabela 1. Podział fitoestrogenów i ich źródła.

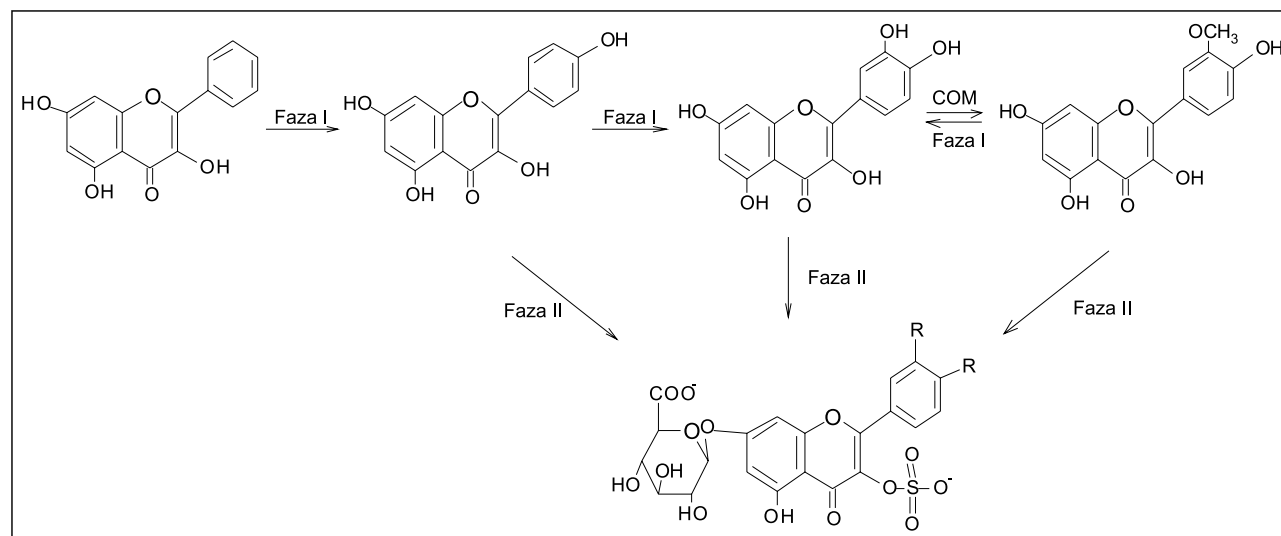
Klasa	Podtyp		Źródła
	Glikozydy	Aglikony	
Izoflawony	genisteina biochanina A	genisteina	soja, orzechy ziemne
	daidzeina formononetyna	daidzeina	koniczyna, nasiona słonecznika
	glycyteina		orzechy włoskie
Lignany	sekoizolaricirezynol	enterodiol	zboża
	matairezynol	enterolakton	nasiona (lnu, słonecznika), chleb żytni, warzywa, owoce
Kumestany		kumestrol	fasola, kiełki sojowe, kiełki alfa alfa, koniczyna

### Metabolizm i biodostępność fitoestrogenów

Większość fitoestrogenów występuje w roślinach jako glikozydy lub prekursorzy. Aktywne formy fitoestrogenów, o strukturze chemicznej zbliżonej do estrogenów, powstają w przewodzie pokarmowym w wyniku złożonych przemian enzymatyczno-metabolicznych. Dla przykładu, izoflawon genisteina powstaje z biochaniny A, a daidzeina z formononetyny (8). Lignany również występują w roślinach w postaci glikozydów (9). Metabolizm ich nie jest jeszcze do końca poznany.

Z badań wynika, że biotransformacja aglikonów izoflawonów zachodzi w wątrobie, przy udziale enzymów:

- I fazy (hydroksylacja, demetylacja – cytochrom P450),
- II fazy (O-metylacja, sprzężanie z kwasem glukuronowym lub siarkowym), częściowo już w jelicie (10) (ryc. 2).



Ryc. 2. Metaboliczne drogi biotransformacji aglikonów izoflawonów (11).

Hydroliza glikozydów zachodzi w przewodzie pokarmowym pod wpływem kwasu żołądkowego oraz jelitowych i bakteryjnych  $\beta$ -glukozydaz zawartych w pożywieniu. W wyniku tego procesu powstają aktywne aglikony, m.in. genisteina i daidzeina. Dalszy metabolizm, obejmujący reakcje dehydroksylacji, redukcji i demetylacji zachodzi w jelicie.

Dominującą formą, w jakiej aglikony zostaną wchłonięte z przewodu pokarmowego, są glukuronowe pochodne tych związków. W wątrobie i nerkach zachodzi intensywne siarczanowanie i etylowanie, a powstające koniugaty wracają wraz z żółcią do przewodu pokarmowego lub są wydalane z moczem. Na intensywność metabolizmu wskazuje fakt, że zaledwie 1-2% niezmiennych związków jest wydalanych z moczem.

Produkty metabolizmu są wydalane z moczem oraz z żółcią. Niewchłonięte i wydzielone z żółcią metabolity są przetwarzane przez mikroflorę jelitową (2). Procesy te zachodzą głównie w jelicie grubym.

Biodostępność izoflawonów w organizmie zależy od ich wchłaniania w przewodzie pokarmowym, a na to wpływa wiele różnych czynników: flora żołądkowo-jelitowa, stosowane leki, składniki diety, takie jak tłuszcz pokarmowy, błonnik, białko oraz alkohol i inne (12-14).

Obecność fitoestrogenów i ich metabolitów stwierdzono w żółci, krwi, moczu, kale, ślinie i mleku kobiecym (15-17).

### Występowanie w żywności

Najbogatszym źródłem fitoestrogenów są soja i jej przetwory oraz nasiona roślin strączkowych, ale również wykryto ich zawartość w owocach, warzywach i orzechach (18-20). Analiza chemiczna związków zawartych w ziarnach soi wykazała obecność dwóch

podstawowych izoflawonów: genisteiny i daidzeiny. Zawartość izoflawonów w różnych produktach żywnościowych została przedstawiona w tabeli 2.

**Tabela 2.** Żywność o wysokiej zawartości fitoestrogenów (wg 21).

Źródło fitoestrogenów	Zawartość mg/100 g
Nasiona lnu	379,4
Nasiona soi	103,9
Tofu	27,2
Jogurt sojowy	10,3
Nasiona sezamu	8,0
Pieczycwo wieloziarniste	4,8
Mleko sojowe	3,0
Humus	1
Kiełki sojowe	0,8
Czosnek	0,6
Kiełki fasoli mung	0,5
Suszone morele	0,4
Kiełki alfa alfa	0,4
Nasiona słonecznika	0,2
Oliwa z oliwek	0,2
Migdały	0,1

Najwyższe spożycie izoflawonów notuje się w krajach azjatyckich i sięga ono od 20 do 100 mg/dzień. W Japonii szacuje się, że spożycie mieści się w granicach od 23 do 200 mg/dzień. W Korei codzienne spożycie izoflawonów ogółem na osobę wynosi 14,88 mg, w tym genisteiny 7,32 mg, daidzeiny 5,81 mg, glicyteiny 1,75 mg (22). W ponad 94% soja i trzy tradycyjne produkty sojowe, takie jak tofu, pasta sojowa, kiełki sojowe, dostarczają izoflawonów populacji koreańskiej (22). Dla porównania japońscy imigranci w USA spożywają już tylko około 10 mg izoflawonów dziennie (2). Związane jest to niewątpliwie z tym, że w krajach zachodnich spożywa się dużo mięsa i węglowodanów, a znacznie mniej produktów strączkowych, w tym soi. W Polsce również soja i jej produkty są mało popularne i spożywane w nieznacznych ilościach.

### Fitoestrogeny w profilaktyce osteoporozy

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że fitoestrogeny, szczególnie izoflawony występujące w soi i jej produktach, mogą mieć istotne znaczenie w profilaktyce osteoporozy. Izoflawon genisteina ma działanie podobne do estrogenów ludzkich i może przeciwdziałać resorpcji tkanki kostnej. Izoflawony mają zdolność do hamowania działania osteoklastów i pobudzania działania osteoblastów (23). Dzięki działaniu estrogenopodobnemu, wydaje się, że izoflawony

mogą być skuteczne, gdy brakuje estrogenów, tj. w okresie menopauzy. Rzeczywiście, przekrojowe analizy wykazały, że wysokie spożycie izoflawonów wiązało się z wyższą gęstością mineralną kości (BMD) kręgosłupa i stawu biodrowego w okresie po menopauzie, ale nie przed menopauzą u chińskich kobiet (24). Odnotowano, że leczenie wysokimi dawkami genisteiny zapobiegało utracie masy kostnej spowodowanej niedoborem estrogenów i wpływało na poprawę BMD i markerów metabolizmu kostnego u kobiet po menopauzie (25).

W krajach azjatyckich, gdzie soja i jej produkty są podstawowymi produktami żywnościowymi, odnotowuje się mniej zachorowań na osteoporozę niż w innych krajach, szczególnie w krajach Europy Zachodniej. Wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że odpowiedzialna za ten fakt może być ujemna korelacja zachodząca między poziomem spożycia izoflawonów a ryzykiem złamania kości udowej (26). Zauważono również, że istnieje związek pomiędzy rodzajem spożywanego białka a częstością występowania złamań kości biodrowej. Wydaje się, że im więcej spożywa się białka zwierzęcego, tym większe jest wydalanie wapnia z moczem, a to prowadzi stopniowo do osteoporozy (27).

W badaniu, podczas którego grupa ochotników spożywała taką samą ilość wapnia, lecz różne były źródła białka w ich diecie, wykazano, że przy spożyciu produktów bogatych w białko sojowe wydalanie wapnia z moczem było o 50% niższe niż u grupy spożywającej białko zwierzęce. Zatem wydaje się, że zwiększone spożycie białka roślinnego jest równie istotne jak zwiększenie dawki wapnia w diecie w profilaktyce osteoporozy (28).

Badania na zwierzętach wykazały, że fitoestrogeny podawane w optymalnych dawkach wykazują umiarkowanie korzystny wpływ na tkankę kostną, pomagając w zachowaniu jej masy (29). Podobne wyniki osiągnięto w badaniu na wykastrowanych szczurach (30).

Badania przeprowadzone na szczurach karmionych izolatami sojowymi dowiodły, że dieta bogata w izoflawony podnosi gęstość kości i może wpływać profilaktycznie w osteoporozie (31). Przegląd badań na zwierzętach podano w tabeli 3.

W badaniu prowadzonym na 23 kobietach w okresie okołomenopauzalnym w wieku 40-62 lat, zaobserwowano zmniejszenie resorpcji kości przy dawce 61,8 mg izoflawonów/dzień (32). Inne badania pokazują, że spożywanie 100 mg dziennie produktów sojowych ma korzystny wpływ na masę i gęstość tkanki kostnej (23).

W innym badaniu kobiety po menopauzie otrzymały dodatek siemienia lnianego zawierającego

**Tabela 3.** Przegląd badań na zwierzętach dotyczących wpływu izoflawonów na metabolizm kostny i gęstość mineralną kości.

Autor	Model zwierzęcy	Parametry badania	Wyniki	Wnioski
Blair i wsp. (36)	OVX szczury, masa popiołu kości udowej	genisteina 44 $\mu\text{mol/dzień}$ w porównaniu do kazeiny, 30 dni	- 12% wzrost masy kości udowej - hamowanie resorpcji kości	genisteina zapobiega utracie tkanki kostnej poprzez hamowanie resorpcji kości
Fanti i wsp. (37)	OVX szczury, parametry histomorfologiczne	1,5 lub 25 $\mu\text{g/g}$ m.c. genisteiny podanej podskórną, 21 dni	5 $\mu\text{g}$ genisteiny: - 3% wzrost BMD kości piszczelowej - 63% wzrost tworzenia kości/objętości tkanki - 15% wzrost osteokalcyny	genisteina częściowo zapobiega utracie masy kostnej w krótkoterminowych badaniach na modelu zwierzęcym
Picherit i wsp. (38)	OVX szczury, BMD, DPD, OC	20, 40, 80 $\mu\text{g/g}$ m.c. sojowych izoflawonów, 90 dni	izoflawonoidy 20 mg/kg - 7% wzrost BMD izoflawonoidy 40 mg/kg - 9% wzrost BMD izoflawonoidy 80 mg/kg - 7% wzrost BMD	spożycie izoflawonów zapobiega utracie masy kostnej w modelu zwierzęcym; optymalna dawka izoflawonów wynosiła 40 $\mu\text{g/g}$ m.c.
Blum i wsp. (39)	OVX, szczury, BMD, wskaźnik tworzenia kości	białka sojowe 140 g/kg m.c., 3 miesiące	- 4,5% wzrost BMD	spożycie soi zapobiegało utracie BMD u szczurów i wiązało się ze zwiększeniem gęstości kości

BMD – (ang. *Bone Mineral Density*) – ocena gęstości mineralnej kości

ligniny, które nie miały wpływu na biomarkery metabolizmu kostnego (33).

Również Atkinson i Ward (34) dowodzą, że wyższe spożycie izoflawonów (56,90 mg i więcej przez sześć miesięcy) powodowało zwiększenie mineralizacji kości o 2,4% oraz zwiększenie gęstości kości o 2,2% w odcinku lędźwiowym kręgosłupa.

Badania Atkinson i wsp. (34) sugerują, że poprzez tłumienie utraty tkanki kostnej izoflawony wykazują potencjalnie ochronne działanie u kobiet w odcinku lędźwiowym kręgosłupa.

Badania Pottera i wsp. (35) pokazują, że u 66 kobiet w okresie menopauzalnym dodatek około 90 mg izoflawonów dziennie powodował zmniejszenie utraty kości w odcinku lędźwiowym.

### Podsumowanie

Wpływ zwiększonego stężenia spożycia białek sojowych i izoflawonów na wzrost gęstości mineralnej kości nie jest jednoznaczny, jednak większość badań wskazuje na efekt pozytywny. Ekstrakty izoflawonów sojowych znalazły już zastosowanie w wielu suplementach diety dla kobiet.

### Piśmiennictwo

1. Adlercreutz H. Phytoestrogens. State of the art. *Environ Toxicol Pharmacol* 1999; 7:201-7. 2. Brouns F. Soya isoflavones: a new and promising ingredient for the health foods sector. *Food Res Intern* 2002; 35:187-93. 3. Adlercreutz H. Phytoestrogens and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3:364-73. 4. Barnes S, Sfakianos J, Coward L. Soy isoflavonoids and cancer prevention. Underlying biochemical and pharmacological issues. *Adv Exp Med Biol* 1996; 401:87-100. 5. Chechi LM, Micheli L. Utility of dietary phytoestrogens in preventing postmenopausal osteoporosis. *Nutraceut Res* 2005; 3,1:15-28. 6. Cummings S, Melton L. Epidemiology

and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359:1761-7. 7. Seeman E, Karlson MK, Duan Y. On exposure to anorexia nervosa, the temporal variation in axial and appendicular skeletal development predisposes to site-specific deficits in bone size and density, a cross-sectional study. *J Bone Min Res* 2000; 5:2259-65. 8. Barnes S, Sfakianos J, Coward L i wsp. Soy isoflavonoids and cancer prevention. Underlying biochemical and pharmacological issues. *Adv Exp Med Biol* 1996; 401:87-100. 9. Meagher L, Beecher G. Assessment of data on the lignin content of foods. *J Food Comp Anal* 2000; 13:935-47. 10. Hodek P. Flavonoid-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chem Biol Interact* 2002; 139, 141. 11. Rasmussen SE, Breinholt VM. Non-nutritive bioactive food constituents of plants: bioavailability of flavonoids. *Int J Vitam Nutr Res* 2003; 73(2):101-11. 12. Adlercreutz H, Fotsis T, Bannwart C i wsp. Determination of urinary lignans and phytoestrogen metabolites, potential antiestrogens and anticarcinogens, in urine of women on various habitual diets. *J Steroid Biochem* 1986; 25:191-7. 13. Rowland I, Wiseman H, Sanders T i wsp. Interindividual variation in metabolism of soy isoflavones and lignans: influence of habitual diet on equal production by the gut microflora. *Nutr Cancer* 2000; 36:27-32. 14. Walsh K, Zhang Y, Vodovotz Y i wsp. Stability and bioaccessibility of isoflavones from soy bread during *in vitro* digestion. *J Agric Food Chem* 2003; 51:4603-9. 15. Kurzer M, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Ann Rev Nutr* 1997; 17:353-81. 16. Murkies A, Wilcox G, Davis S. Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:297-303. 17. Bingham S, Atkinson C, Liggins J i wsp. Phytoestrogens: where are we now? *Br J Nutr* 1998; 79:393-406. 18. Dixon RA, Ferreira D. Genistein. *Phytochem* 2002; 60:205-11. 19. Liggins J, Bluck L, Runswick S i wsp. Daidzein and genistein content of fruits and nuts. *J Nutr Biochem* 2000; 11:326-31. 20. Liggins J, Bluck L, Runswick S i wsp. Daidzein and genistein content of vegetables. *Br J Nutr* 2000; 84:717-25. 21. Thompson LU, Boucher BA, Lui Z. Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans and coumestan. *Nutr Cancer* 2006; 54(2):184-201. 22. Kim J-S, Kwon C-S. Estimated dietary isoflavone intake of Korean population based on national nutrition survey. *Nutr Res* 2001; 21: 947-53. 23. Cassidy A. Potential risk and benefits of phytoestrogen-rich diets. *Int J Vitam Nutr Res* 2003; 73(2):120-6. 24. Mei J, Yeung SSC, Kung AWC. High dietary phytoestrogen intake is as-



- sociated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5217-21. **25.** Marini H, Inutoli LM, Polito F i wsp. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal woman. *Ann Intern Med* 2007; 146:839-47. **26.** Brandi ML. Natural and synthetic isoflavones in the prevention and treatment of chronic diseases. *Calcif Tissue Int* 1997; 60(1):S5-8. **27.** Kleszcz H: Osteoporoza – wielki problem zdrowotny. *Mag Med* 1994; 6:34-6. **28.** Setchell KDR, Cassidy A. Dietary isoflavones – biological effects and relevance to human health. *J Nutr* 1999; 129:758-67. **29.** Coxam V. Prevention of osteopaenia by phytoestrogens: animal studies. *Br J Nutr* 2003; 89(Suppl 1):S75-85. **30.** Hegsted M, Warner S, Heaton S i wsp. Soy diet increases tibial cortical bone formation in ovariectomized retired breeder rats. *J Bone Mineral Res* 1999; 14:S531. **31.** Arjmandi BH, Alekel L, Hollis BW i wsp. Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *J Nutr* 1996; 126:161-7. **32.** Uesugi T, Fukui Y, Yamori Y. Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal Japanese women: a four-week study. *J Am Coll Nutr* 2002; 21:97-102. **33.** Lucas EA, Wild RD, Hammond LJ i wsp. Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1527-32. **34.** Atkinson C, Compston JE, Day NE i wsp. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2001; 79(2):326-33. **35.** Potter SM, Baum JA, Teng G i wsp. Soya protein and isoflavones: their effect on blood lipids and bone density in postmenopausal woman. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:1375-9. **36.** Blair H, Jordan E, Peterson T i wsp. Variable effects of tyrosine kinase inhibitors on avian osteoclastic activity and reduction of bone loss in ovariectomized rats. *J Cell Biochem* 1996; 61:629-37. **37.** Fanti P, Monier-Faugere M, Geng Z i wsp. The phytoestrogen genistein reduces bone loss in short-term ovariectomized rats. *Osteopor Int* 1998; 8:274-81. **38.** Picherit C, Chanteranne B, Bennetau-Pelissero C i wsp. Dose-dependent bone-sparing effects of dietary isoflavones in the ovariectomized rat. *Br J Nutr* 2001; 85:307-16. **39.** Blum S, Heaton S, Bowman B i wsp. Dietary soy protein maintains some indices of bone mineral density and bone formation in aged ovariectomized rats. *J Nutr* 2003; 133:1244-9.

otrzymano/received: 05.04.2012  
zaakceptowano/accepted: 27.04.2012

Adres/address:  
\*dr inż. Edyta Gheribi  
Wyższa Szkoła Zawodowa  
Łódzkiej Korporacji Oświatowej  
ul. Wólczajska 93, 90-512 Łódź  
tel.: +48 (22) 834-56-16  
e-mail: edyta\_kwiatkowska@interia.eu