

# Fitoestrogeni i osteoporoza

---

Jakupić, Jelena

Undergraduate thesis / Završni rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:756483>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEU ILIŠTE U ZAGREBU  
PRIRODOSLOVNO – MATEMATI KI FAKULTET  
BIOLOŠKI ODSJEK

# FITOESTROGENI I OSTEOPOROZA

---

## PHYTOESTROGENS AND OSTEOPOROSIS

### SEMINARSKI RAD

Jelena Jakupi

Preddiplomski studij biologije

( Undergraduate Study of Biology)

Mentor: prof. dr. sc. Nada Oršoli

Zagreb, 2014.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. PODJELA I KARAKTERISTIKE FITOESTROGENA .....	2
2.1 LIGNANI.....	3
2.2. IZOFLAVONOIDI.....	3
3. IZVOR FITOESTROGENA .....	4
4. METABOLIZAM FITOESTROGENA.....	5
5. MEHANIZAM DJELOVANJA IZOFLAVONA.....	6
5.1. SELEKTIVNI ESTROGEN RECEPTOR MODULATORI (SERM) .....	6
5.2. ME UREAKCIJA SA RECEPTORIMA ESTROGENA (ER) .....	6
5.3. FITOESTROGENI, VITAMIN D I Ca <sup>2+</sup> .....	8
6. FITOESTROGENI I OSTEOPOROZA.....	8
6.1. OSTEOPOROZA .....	9
6.2. FITOESTROGENI I OSTEOPOROZA .....	11
6.3. UTJECAJ FITOESTROGENA NA ZDRAVLJE I PREVENCIJA OSTEOPOROZE	12
7. ZAKLJU AK .....	13
8. LITERATURA.....	14
9. SAŽETAK.....	16
10. SUMMARY .....	17

## 1. UVOD

Ljudi su stolje im upotrebljavali razne ljekovite biljne vrste za ublažavanje bolova, lije enje raznih bolesti i o uvanje zdravlja. Poznato je, da žene na Istoku manje pate od bolova i simptoma vezanih uz menopauzu, manji je broj javljanja karcinoma dojke i maternice, nego što je to kod žena sa Zapada (Gašparevi -Ivanek 2003). Jedan od vode ih razloga u razlici izme u Istoka i Zapada je druga ija prehrana. Naime, na Istoku se konzumiraju ve e koli ine povr a, soje i sojinih proizvoda, dok na Zapadu u prehrani glavnu ulogu imaju meso i žitarice, uz malen unos povr a. Op enito važnu ulogu u prehrani imaju biljke (npr. soja) koje sadrže prirodne tvari, fitoestrogene. Fitoestrogeni su skupina tvari koje se prirodno javljaju u biljkama i imaju velik broj u inaka na ljudsko zdravlje; primarno oponašaju djelovanje ženskih spolnih hormona estrogena što je itekako važno za žene u menopauzi. Dije se u nekoliko skupina na osnovi kemijske strukture i na ina djelovanja. Danas se intezivno prou avaju fitoestrogeni i njihove mogu nosti za biološko hormonsko nadomjesno lije enje, kao prevencija u o uvanju zdravlja kod muškaraca i žena (prevencija od kardiovaskularnih bolesti, osteoporoze, karcinoma), te op enito njihov doprinos zdravlju. Iako se ve danas mnogo zna o fitoestrogenima, potrebno je još mnogo istraživanja kako bi se u potpunosti razumijela njihova priroda i primjena na ljudski organizam.

## 2. PODJELA I KARAKTERISTIKE FITOESTROGENA

Pojam fitoestrogeni označava heterogenu skupinu biljnih spojeva iji aktivni metaboliti iskazuju kemijsko djelovanje slično ženskim spolnim hormonima - estrogenima. Strukture slične 17- $\beta$ -estradiolu i sposobni da se vežu za receptor estrogena (ER, engl. estrogen receptors), te stoga imaju estrogeno ili antiestrogeno djelovanje (Pilšáková i sur. 2009). Zbog te strukturne sličnosti postoje moguće da imaju ulogu u modulaciji bolesti uzrokovanih poremećajima u hormonima. Naime, estrogen je važan u hormonalnoj regulaciji i u održavanju koštane mase (Sakai i Kogiso 2008). Unatoč strukturnoj sličnosti sa estradiolom, fitoestrogeni su difenolni, a ne steroidni spojevi kao što je estradiol (Pilšáková i sur. 2009). Njihova uloga u biljnom svijetu je zaštita biljaka od biljojeda tako što utječe na plodnost muških pripadnika životinjske populacije, te zaštita od raznih mikropatogena kao što su bakterije i gljivice. Pronalazimo ih u raznim izvorima (poglavlje 3), a da bi postali aktivni u organizmu, vrlo važnu ulogu ima mikroflora debelog crijeva koja ih pretvara u aktivni oblik. Dakle, da bi uopće fitoestrogeni iz hrane mogli djelovati potrebna su zdrava crijeva i dobra mikroflora. Naime, dijelimo ih u dvije osnovne podgrupe: lignane i izoflavonoide (Slika 1.) (Gašparevi -Ivanek 2003).



**Slika 1.** Klasifikacija glavnih vrsta prehrambenih fitoestrogena (Preuzeto i prilagođeno prema: Gašparevi -Ivanek 2003).

## 2.1 LIGNANI

Lignani su tvari koje imaju vrlo važnu ulogu u izgradnji stanične stijenke kod biljaka. Prisutni su u raznim izvorima kao što je hrana bogata vlaknima poput sjemenja i žitarica, a najkoncentriraniji su u lanu koji je ujedno i najbolji izvor lignana. Također, proizvodi iz lana poput lanenog brašna bogat su izvor lignana, dok u nekih drugih proizvodima (laneno ulje) gotovo da ih nema. Nakon unosa hrane bogate vlaknima, bakterije u probavnom sustavu razgrađuju lignane i oni prelaze u bioaktivne metabolite koji, inače, imaju slično djelovanje kao i izoflavoni, ali znatno slabije u odnosu na njih (Cveji i sur. 2012).

## 2.2. IZOFLAVONOIDI

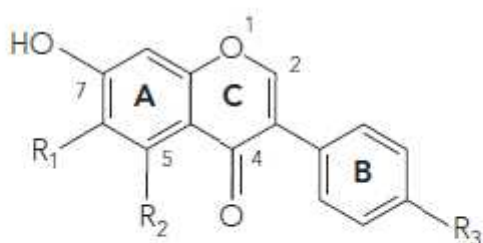
Drugi značajni izvor fitoestrogena su izoflavonoidi. To su kemijski spojevi sa karakterističnom kemijskom strukturom od dva benzenska prstena na koje mogu biti vezane dvije ili više hidroksilnih skupina. Derivati su flavona, heterocikličke tvari sa različitim supstituentima i stanjima oksidacije. Aktivnost izoflavonoida ovisi o njihovoj kemijskoj strukturi. Izoflavonoidi se dodatno dijele na kumestane i izoflavone (Slika 1) (Gašparevi -Ivanek 2003).

**Kumestani** su slični izoflavonima, a djelotvorna komponenta je kumestrol i 4-metoksikumestrol (kumestan). Znatno su slabije zastupljeni u hrani nego izoflavoni, ali najčešće ih se može naći u crvenoj djetelini i izdancima grahorica (Gašparevi -Ivanek 2003). Kumestrol (kumestan) i genistein (izoflavon) najdjelotvorniji su fitoestrogeni ukoliko se radi usporedba njihovog djelovanja sa  $17\beta$ -estradiolom *in vitro* jer inhibiraju resorpciju kosti i potiču njihovu mineralizaciju (Cveji i sur. 2012).

**Izoflavoni** su prirodni spojevi iz biljaka koje se u prirodi nalaze u obliku glikozida, a u fermentiranoj hrani u obliku aglikona. Prirodni oblici, odnosno glikozidi se u probavnom sustavu uz pomoć bakterijskog enzima hidroliziraju u aglikone ili „slobodne izoflavone“.

Najbolji izvor izoflavona su mahunarke, naročito soja. Najvažniji sojini izoflavoni su genistein i daidzein (Slika 2) (Gašparevi -Ivanek 2003).

Najpoznatiji izoflavoni su genistein i daidzein. Genistein je prvi puta izoliran 1899., a 1928. je kemijski sintetiziran. Genistein, genistin i daidzin su izolirani iz soje 1931. godine. Kuiper i suradnici istraživanjima (1996., 1998.) ustvrdili su da genistein pokazuje snažniji afinitet prema  $\beta$ -estrogenskim receptorima, nego prema  $\alpha$ -estrogenskim receptorima, dok daidzein pokazuje stotdeset puta slabiju aktivnost. U ovom radu usredotočeno se prvenstveno na djelovanje fitoestrogena iz skupine izoflavona.



	R1	R2	R3
Daidzein	H	H	OH
Genistein	H	OH	OH

**Slika 2.** Prikaz strukture izoflavona s priloženom tablicom objašnjenja rasporeda pojedinih skupina u strukturi genisteina i daidzeina. Iz prikaza je vidljivo da se strukture genisteina i daidzeina razlikuju u 3 skupine (R1, R2 i R3) vezanih na različite ugljikove atome unutar uniformne strukture izoflavona (Preuzeto od: Gašparevi -Ivanek 2003).

### 3. IZVOR FITOESTROGENA

U prirodi fitoestrogeni se nalaze u velikom broju biljaka, i to u: orašastim plodovima, mahunarkama (osobito u soji i njenim prerađevinama), lanu, sezamu, zobu, ječmu, jabukama, mrkvi; tj. u sjemenkama, bobicama, korijenju i cvjetovima biljaka. Najbogatiji izvor izoflavona su mahunarke, tj. soja i njeni proizvodi (sojin protein, sojino brašno, dok ih u sojinom ulju i umaku gotovo da nema) (Yildiz 2006). Suhe sjemenke soje sadrže 1,2 – 4,2 mg/g izoflavona (Pilšáková i sur. 2009) i čak dvanaest različitih fitoestrogena (Cveji i sur.

2012). Njihova koncentracija ovisi o mnogim faktorima, tipa o sastavu tla u kojima raste biljka, o klimi, o starosti, stupnju razvoja biljke, itd. Generalno, visoki stupanj razvoja veže se uz nižu koncentraciju izoflavona, pa bi se moglo reći da su stupanj razvoja i koncentracija izoflavona obrnuto proporcionalni. Ostale biljke poput crvene djeteline, klica alfaalfe, graška i mnogih drugih, sadrže male količine izoflavona.

Lignani se nalaze u hrani bogatoj vlaknima kao što su sjemenke i žitarice, a najkoncentriraniji su u sjemenju lana. Kumestani su slični izoflavonima, a najčešće ih se može naći i u alfalfi, crvenoj djetelini i izdancima grahorica (Yildiz 2006).

#### 4. METABOLIZAM FITOESTROGENA

U biljkama, fitoestrogeni se nalaze u biološki ne aktivnom obliku, glikozidu (npr. daidzin, genistin, glicitin). Fitoestrogeni iz hrane ili dodatka prehrani moraju se, uz pomoć mikroflora debelog crijeva, pretvoriti u aktivni oblik, aglikon. Bakterije iz debelog crijeva hidroliziraju glikozid u kome sudjeluje bakterijski enzim  $\beta$ -glikozidaza koji uklanja šećerni ogranak sa glikozida i pretvara ga u aktivni oblik, aglikon (npr. daidzein, genistein, glicitein) (Sakai i Kogiso 2008). Aglikonski oblici izoflavona se apsorbiraju iz tankog crijeva i želuca i transportiraju u krv ili ostaju u probavnom sustavu gdje se metaboliziraju. Ukoliko se transportiraju u krv, dolaze do jetre gdje se odvija daljnja razgradnja izoflavona; izoflavoni se konjugiraju s glukuronskom kiselinom i sulfatima. Izbacuju se iz tijela ekskrecijom najčešće u sastavu urina kroz 24 sata. U krvnom serumu najveće koncentracije izoflavona dostižu se 2-8 sati nakon konzumacije (Pilšáková i sur. 2009). Ukoliko izoflavoni ostaju u probavnom sustavu dalje se metaboliziraju. Mikroflora debelog crijeva metabolizira daidzein u ekvalon (metabolit snažnije estrogenske aktivnosti i od samog daidzeina) ili O-desmetilangolen, a genistein do p-etilfenol. Prema istraživanjima, metabolička konverzija daidzeina u snažniji oblik ekvalon javlja se samo u 30% populacije (Oseni i sur. 2008).

Genistein i daidzein metaboliziraju se iz istih biljnih prekursora, biohanin A i formononetin. Kod ljudi, genistein i daidzein smatraju se najvažnijim biološki aktivnim oblikom izoflavona, te su glavni fitoestrogeni otkriveni u urinu i krvi životinja i ljudi (Sakai i Kogiso 2008).



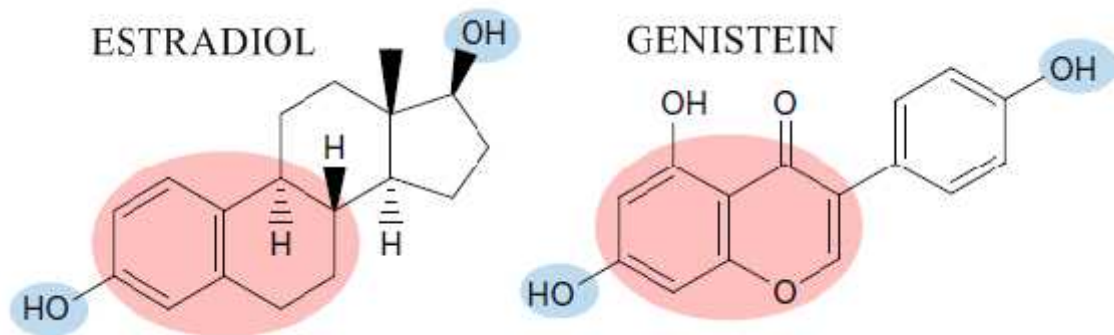
## 5. MEHANIZAM DJELOVANJA IZOFLAVONA

### 5.1. SELEKTIVNI ESTROGEN RECEPTOR MODULATORI (SERM)

SERM su nesteroidne molekule koje se vežu na estrogen receptore (receptori u jezgri) i dovode do promjene u biološkoj aktivnosti receptora ovisno o tipu tkiva. To su molekule koje oponašaju djelovanje estrogena na kosti. Neki fitoestrogeni (izoflavoni genistein, daidzein i biohanin A) predloženi su kao prirodne SERM molekule; vežu se na receptore estrogena i imaju selektivnu aktivnost prema različitim vrstama tkiva. Različita aktivnost u različitim tkivima vrijedno je svojstvo izoflavona koje bi se moglo koristiti u prevenciji i liječenju nekih oboljenja. Istraživanja su pokazala da izoflavoni djeluju kao antioksidansi *in vitro* i vrše antiproliferacijske aktivnosti (Oseni i sur. 2008). Genistein je prirodni SERM, koji anabolički modulira koštane stanice (preko ER- $\alpha$ ) bez neželjenih aktivnosti, kao što ima estrogen, na ostala tkiva poput krvnih žila, grudi, maternice, mozga i srca (većinom regulacija preko ER- $\beta$ ). Otkriveno je da genistein suprimira aktivnost osteoklasta (stanice koje resorbiraju kosti) i tako potiskuje aktivaciju proteina fosfataze, inducira apoptozu (programirana stanična smrt) i inhibira razne puteve za sintezu osteoklasta (Ullmann i sur. 2005).

### 5.2. MEKANIČKA UREAKCIJA SA RECEPTORIMA ESTROGENA (ER)

Strukturna sličnost s molekulom 17 $\beta$ -estradiola (Slika 3), iz skupine ženskih spolnih hormona estrogena, izoflavonima omogućuje da oponašaju djelovanje estrogena (Oseni i sur. 2008). Fitoestrogeni primarno djeluju tako što se vežu za receptore estrogena (ER), reguliraju ekspresiju estrogen ovisnih gena i proliferaciju stanica. U organizmu se nalaze dvije forme ER-a sa različitom ekspresijom u tkivima:  $\alpha$ -receptor estrogena (ER- $\alpha$ ) i  $\beta$ -receptor estrogena (ER- $\beta$ ) (Pilšáková 2009). Neki ključni strukturni elementi koji omogućuju fitoestrogenima da se vežu sa velikom afinitetom na ER-e i ostvaruju djelovanje slično estrogenu su: fenolni prsten nužan za vezanje na ER-e, mala molekularna masa slična molekularnoj masi estrogena, te udaljenost između dvije hidroksilne skupine na fenolnom prstenu.



**Slika 3.** Strukturna sli nost molekule genisteina sa molekulom 17- -estradiola u dvije komponente: dvostruki prsten u kosturu molekule (rozna boja) i jednaka udaljenost izme u dviju hidroksilnih skupina (plava boja) (Preuzeto i prilago eno prema: Cveji i sur. 2012).

U postmenopauzi, kod smanjene sinteze estrogena, aktivni metaboliti fitoestrogena vežu se za receptore i pokazuju djelovanje sli no, ali znatno slabije, estrogenu. Na taj je na in mogu e ublažiti neke tegobe uzrokovane niskom razinom hormona estrogena (primjerice simptomi menopauze). Me utim, fitoestrogeni mogu pokazivati i antiestrogeno djelovanje: natje u se sa estrogenom za vezno mjesto na receptorima, te time smanjuju vezanje i djelovanje samog estrogena. Primjerice, kod povišenih razina estrogena (prije menopauze), aktivni metaboliti fitoestrogena vežu se za receptore i smanjuju mogu nost vezanja estrogena (Oseni i sur. 2008).

Klasi ni fitoestrogeni, daidzein i genistein, imaju ve i afinitet za ER- nego za ER- (Usui 2006), ali sveukupno fitoestrogeni imaju znatno manji afinitet za ER od estradiola (estrogen). Za ER- se smatra da ima antiproliferacijski u inak i zbog toga je mogu i njegov udio u prevenciji od reproduktivnog tumora, a istovremeno pove ava zdravlje kosti kod postmenopauzalnih žena. Ve ina u inaka genisteina su nestali, kada se onemogu ilo vezanje na ER- osteoblasta (Oseni i sur. 2008).

Neki fitoestrogeni (lignani) ini se da nemaju afinitet za me ureakciju sa ER. Afinitet vezanja za ER i sposobnost indukcije ER-vezne transkripcijske aktivnosti varira izme u subgrupa fitoestrogena: kumestanti > izoflavonoidi > flavonoidi. Razlog tome je što minimalne razlike kemijske strukture spojeva rezultiraju razli itom estrogenom aktivnoš u (Mäkela i Gustafsson 2002).

### 5.3. FITOESTROGENI, VITAMIN D I $\text{Ca}^{2+}$

Smatralo se da fitoestrogeni djeluju na kosti samo direktno preko koštanih stanica, a rije e da oni djeluju na apsorpciju  $\text{Ca}^{2+}$ . U uvjetima *in vivo* produkciju važnog spoja osteoprotegerina (OPG) koji sprje ava maturaciju pre-osteoklasta i resorpciju kosti, regulira estrogen. Fitoestrogeni u menopauzi preuzimaju estrogenu funkciju i vezanjem na ER- u osteoblastima *in vitro*, utje u na kalcijeve kanale koji reguliraju koncentraciju i produkciju OPG-a. Tako er, fitoestrogeni djeluju u kombinaciji s vitaminom D i sinergisti ki poti u aktivnost osteoblasta, te sprje avaju diferencijaciju pre-osteoklasta i osteoklasta, preko niza puteva (pove anje razine metabolita vitamina D, vitamin D receptora i ER) (Park i Weaver 2012). Vitamin D važan je za regulaciju homeostaze kalcija, za apsorpciju kalcija iz crijeva i za o uvanje koštane mase, a povezuje se s poboljšanjem miši ne snage i smanjivanjem rizika od pada (Korši 2005).

## 6. FITOESTROGENI I OSTEOPOROZA

Neprestana remodelacija kosti pod djelatnoš u je dviju razli itih stani nih linija: osteoklasta i osteoblasta. Osteoblasti su zaduženi za izgradnju kosti i njihova aktivnost ovisi o promjenama u aktivnosti osteoklasta, stanica koje resorbiraju kosti. Mnogi hormoni, faktori rasta i citokini imaju važnu ulogu u održavanju homeostaze kod kosti, posebice estrogen koji suprimira aktivnost osteoklasta i tako djeluje preventivno spre avaju i resorpciju kosti. U postmenopauzi, opada razina estrogena u organizmu i sama stopa aktivnosti osteoklasta se pove ava s obzirom na aktivnost osteoblasta. Krajnji rezultat je trošenje kalcija, kolagena i proteina iz kosti, te se pove ava poroznost kosti (Setchell i Lydeking-Olsen 2003). Mnogi nutrijenti i sastavnice prehrambenih namirnica (anorganski minerali, vitamini, proteini, masne kiseline) (Tablica 1) koje konzumiramo u svojoj prehrani, naposljetku mogu imati pozitivnih ili negativnih utjecaja na zdravlje kosti. Utje u na strukturu i stopu metabolizma kosti, endokrini sustav ili razinu kalcija (Cashman 2007).

**Tablica 1.** Prikaz djelotvornih i štetnih prehrambenih čimbenika koji utječu na strukturu i metabolizam kosti\*

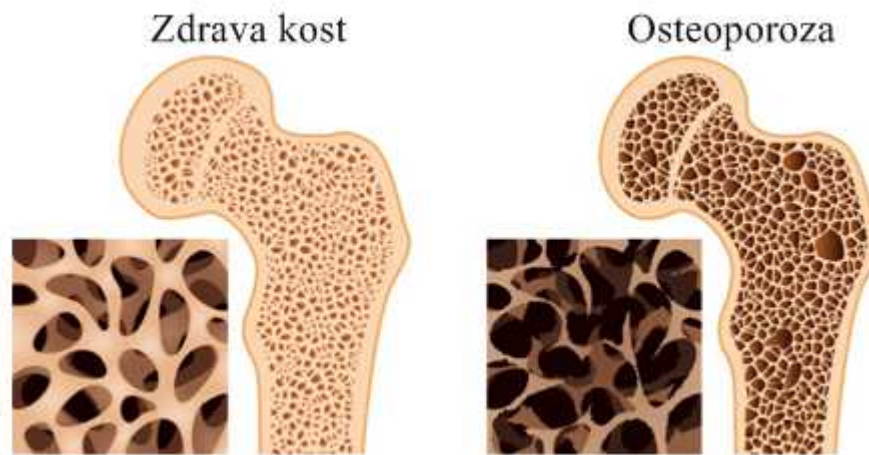
DJELOTVORNI PREHRAMBENI ČIMBENICI	POTENCIJALNO ŠTETNI PREHRAMBENI ČIMBENICI
Nutrijenti	Prehrambeni čimbenici/nutrijenti
Kalcij	Suvišak alkohola
Cink	Suvišak kafeina
Fluorid	Suvišak natrija
Fosfor	Suvišak fluorida
Magnezij	Suvišak/nedostatak proteina
Vitamin C, D, K	Suvišak fosfora
B vitamini	Suvišak/nedostatak vitamina A
Fitoestrogeni	
Proteini	
n-3 masne kiseline	
Bioaktivne sastavnice hrane	

\*(Preuzeto i prilagođeno prema: Cashman 2007).

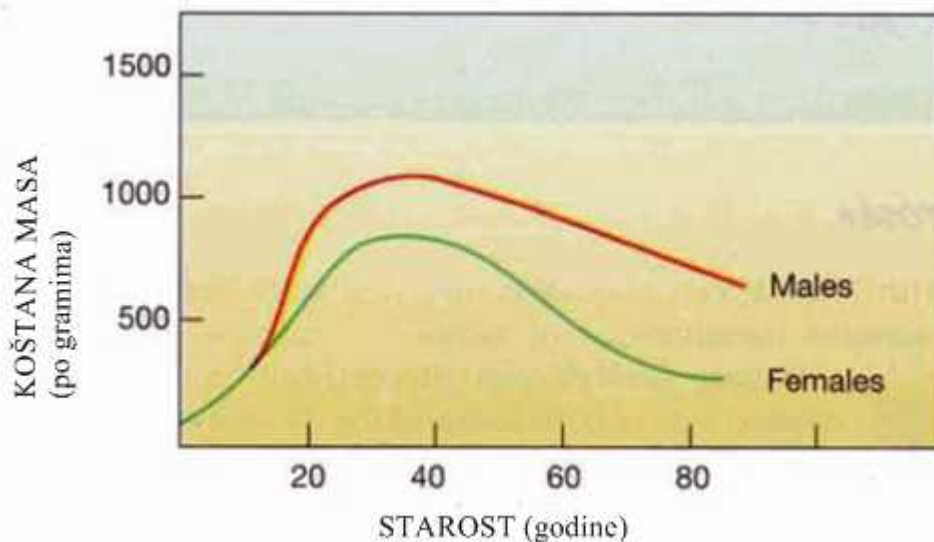
## 6.1. OSTEOPOROZA

Osteoporoza je progresivna bolest kosti koja zahvaća ljude starije životne dobi. Karakterizirana je gubitkom koštane mase i gustoće, zbog čega one postaju porozne. Takve krhke i porozne kosti pojačano su osjetljive na različite fizičke stresove (padovi, udarci) i posljedica toga je povećani rizik prijeloma kosti. Sam proces stvaranja i resorpcije kosti uobičajeni je fiziološki proces koji se odvija kontinuirano tijekom cijelog života i ovisi o ravnoteži između odvijanja ta dva procesa. Međutim, kada se proces stvaranja kosti smanji u odnosu na proces resorpcije, javlja se osteoporoza. Tipična je bolest koja zahvaća najčešće žene, i to one u razdoblju postmenopauze. Naime, u menopauzi dolazi do sniženja razine estrogena, a smanjena koncentracija estrogena ubrzava proces resorpcije spužvastog dijela kosti, odnosno ubrzava se gubitak koštane mase (Slika 4). Procjenjuje se da u menopauzi žene gube 1-2% koštane mase na godinu zbog toga jer u tom razdoblju više se kosti resorbira, nego što se izgradi (Delclos 2002). Također, osteoporoza se javlja i kod muškog spola, ali u nešto manjoj mjeri (Slika 5). U Hrvatskoj se godišnje dogodi oko 18.000 osteoporotičkih

prijeloma (od toga 3.000 prijeloma bedrene kosti). S obzirom da populacija postaje sve starija, o ekuje se sve ve i broj prijeloma u svijetu i u nas (Korši 2005).



**Slika 4.** Slikoviti prikaz razlike u strukturi zdrave kosti i kosti zahva ene osteoporozom. U osteoporozi osteoklasti resorbiraju spužvasti dio kosti, ona postaje porozna i lako lomljiva (Preuzeto i prilago eno prema: [www.obesityhelp.com](http://www.obesityhelp.com)).



**Slika 5.** Dijagram prikazuje ukupnu koli inu kosti (koštanu masu u gramima) kod muškaraca i žena u razli itih starosti. Vidljivo je da je maksimalna koštana masa kod muškaraca zna ajno ve a nego kod žena u istim godinama. Tako er iz dijagrama se može zaklju iti da žene iznad 50 godina puno brže gube na koštanoj masi od muškaraca iste starosti (Preuzeto i prilago eno prema: Delclos 2002).

## 6.2. FITOESTROGENI I OSTEOPOROZA

Okolno 90% ukupne koštane mase odrasle osobe, razvije se u dobi do 20 godina i to najvećim dijelom u pubertetu. Jedan od faktora, ujedno i tema ovog rada, koja ima znatan utjecaj na koštanu masu i osjetljivost kosti je prehrana. Zbog toga je razumljivo zašto je prehrana u tim godinama vrlo važna i ima znatan utjecaj na razvoj kosti. Poboljšanjem prehrane i unošenjem važnih sastavnica za izgradnju kosti u tome razdoblju, mogao bi se smanjiti postotak javljanja osteoporoze u kasnijim godinama života (Cashman 2007).

Postoje brojna istraživanja koja su potvrdila učinak fitoestrogena na koštanu masu nakon dugotrajnije konzumacije biljaka bogatih tim spojevima, posebice kod žena u postmenopauzalnom razdoblju. Proteinske grupe koje se unose u organizam konzumacijom soje, značajno smanjuju ekskreciju deokspiridinolina (specifični biomarker resorpcije kostiju). Također, sojini izoflavoni, imaju značajan utjecaj na sintezu faktora rasta slični inzulinu (IGF-I, engl. inzulín-like growth factor), a koncentracija IGF-I je pozitivno vezana uz koštanu masu kod žena (Usui 2006).

Primjer istraživanja u kojemu je dokazano pozitivno djelovanje fitoestrogena na koštanu masu, je ono u kojem su znanstvenici uspoređivali djelovanje fitoestrogena genisteina, hormonalnog nadomjesnog liječenja (HRT, engl. hormonal replacement therapy) i placeba na metabolizam i gustoću u kostiju (BMD, engl. bone mineral density). Nasumično su izabrani pacijenti ženskog spola, koji su primali neku od navedenih terapija u vremenskom roku od jedne godine. Po završetku terapije, u žena koje su primale HRT (1mg 17- $\beta$ -estradiola, 0,5mg noretisterona/danu) ili genistein (30mg/danu) zabilježeno je znatno povećanje BMD u bedrenoj kosti u usporedbi sa onima koje su uzimale placebo (Oseni i sur. 2005).

U nešto novijim istraživanjima, proučava se učinak ekstrakta hmelja i obećavajući kandidati 8-prenilnaringenina (8-PN; flavanon) na simptome menopauze. Otkriveni glavni aktivni oblik 8-PN-a mogao bi biti najsnažniji fitoestrogen do sada poznat. Za razliku od svih ostalih poznatih fitoestrogena, 8-PN posjeduje dvostruko veći afinitet za ER- $\alpha$  nego za ER- $\beta$ . Uinkovit je u prevenciji osteoporoze; djeluje na način da povećava BMD u štakora sa uklonjenim jajnicima. Zanimljiva je činjenica da kod istraživanja 8-PN ima mnogo veći utjecaj na promatrane parametre od genisteina (Keiler i sur. 2013).

Osim pozitivnih rezultata istraživanja, ra ena su istraživanja koja nisu pokazala nikakav utjecaj fitoestrogena na kosti. Pretpostavlja se da djelotvornost fitoestrogena ovisi o dozi, na inu unosa i trajanju terapije, a ponajviše ovisi o modelnom organizmu na kojem se istraživanje provodi. Potencijalna varijabla koja odre uje ishodište (pozitivan ili neutralan u inak) je mogu nost organizma da metabolizira daidzein u ekvol (Park i Weaver 2012).

### 6.3. UTJECAJ FITOESTROGENA NA ZDRAVLJE I PREVENCIJA OSTEOPOROZE

Prije otkri a i upotrebe fitoestrogena, koristilo se hormonsko nadomjesno lije enje (HRT) kao metoda prevencije žena u menopauzi od razvoja osteoporoze i za ublažavanje postmenopauzalnih problema. Me utim kao i svi ostali lijekovi, i HRT kao što daje pozitivne rezultate, isto tako postoje i nuspojave koje izaziva, kao što su pove ani rizik od tumora, kardiovaskularne bolesti i sr ani udar. Zbog toga vrlo je rizi no ovu terapiju primjenjivati kod starijih ljudi (Ullmann i sur. 2005). Novim istraživanjima, prona ene su mogu e alternative HRT-u koje se ine mnogo prirodnijima i sigurnijima – prehrambeni fitoestrogeni. Podaci istraživanja pokazali su utjecaj fitoestrogena na koštanu masu. Oni stimuliraju proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta i spre avaju stvaranje osteoklasta, te na taj na in sudjeluju u prevenciji osteoporoze ili barem ublažuju njene simptome, smanjuju rizik od sr anih bolesti, tumora dojki i simptoma menopauze (Schilling i sur. 2014). Vrlo sli an rezultat postiže se i sa HRT-om. Me utim, djelotvorna koli ina fitoestrogena može se unijeti u organizam konzumiraju i odre eni tip hrane (Cashmann 2007). Isto tako, poznato je da se nedostatak estrogena u postmenopauzi može povezati sa razvojem sr anih bolesti. Istraživanja pokazuju da estrogena aktivnost fitoestrogena snižava vrijednost ukupnog „lošeg“ LDL kolesterola, te triglicerida u krvi (Sacks i sur. 2006).

Me utim, isto tako mogu djelovati suprotno i narušiti zdravlje. Sam odgovor na kompleksno pitanje da li su oni u potpunosti bezopasni ili utje u negativno na ljudsko zdravlje, ovisi o starosti, zdravstvenom stanju osobe i ak o prisutnosti ili odsutnosti crijevne mikroflore (Cashmann 2007).

## 7. ZAKLJUČAK

Biološka aktivnost fitoestrogena na organizam vrlo je kompleksna i povezana sa velikim brojem mehanizama, koji još u potpunosti ili uopće nisu otkriveni i objašnjeni ili nije pronađena poveznica između njih i fitoestrogena. Usprkos rastućem broju istraživanja o fitoestrogenima, pozitivnim i negativnim rezultatima, još uvijek je dug put u otkrivanju i potvrđivanju znanja o biološkoj ulozi fitoestrogena i njihovom utjecaju na ljudsko zdravlje. Fitoestrogeni se pokazuju kao obećavajuće tvari u prevenciji raznih bolesti, simptoma menopauze i kao moguće prirodne alternative hormonskom nadomjesnom liječenju. Zbog toga, oni su aktualna tema istraživanja u znanosti i budući projekti mogli bi dovesti do novih zaključaka i novih otkrića na polju fitoestrogena, a time bi se možda otkrili još jači, utjecajni i bolje učinkoviti fitoestrogeni od danas poznatih.



## 8. LITERATURA

Cashman K.D., 2007. Diet, nutrition and bone health. *The journal of nutrition* **137**, 2507S-2512S.

Cveji J., Bursa M., Atanackovi M., 2012. Phytoestrogens: „Estrogene-Like“ Phytochemicals. *Studies in Natural Products Chemistry* **38**, 1-35.

Delclos K.B., 2002. Evaluation of phytoestrogen safety and toxicity in rodent models that include developmental exposure. *Phytoestrogens and health*, 566-592.

Gašparevi -Ivanek, V., 2003. Fitoestrogeni. *Medix* **9**, 90-94.

Keiler A.M., Zierau O., Kretzschmar G., 2013. Hop extracts and hop substances in treatment of menopausal complaints. *Planta Medica* **79**, 576-579.

Korši M., 2005. Postmenopauzalna osteoporozna – prevencija i lije enje. *Medicus* **2**, 237-241.

Mäkela S., Gustafsson J.A., 2002. Cellular mechanisms of action including estrogen receptors ER and . *Phytoestrogens and health*, 242-254.

Oseni T., Patel R., Pyle J., Jordan V.C., 2008. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. *Planta Medica* **74**, 1656-1665.

Park C.Y., Weaver C.M., 2012. Vitamin D interactions with soy isoflavones on bone after menopause. *Nutrients* **4**, 1610-1621.

Pilšáková L., Rie anský I., Jagla F., 2009. The physiological actions of isoflavone phytoestrogen. *Physiological Research* **59**, 651-664.

Sacks, F.M., Lichtenstein, A., Van Horn, L., Harris, W., Kris-Etherton, P., Winston, M., 2006. Soy protein, isoflavones and cardiovascular health: an american heart association science advisory for professionals from the nutrition committee. *Circulation* **113**, 1034-1044.

Sakai T., Kogiso M., 2008. Soy isoflavones and immunity. *The Journal of Medical Investigation* **55**, 167-173.

Schilling T., Ebert R., Raaijmakers N., Schütze N., Jakob F., 2014. Effects of phytoestrogens and other plant-derived compounds on mesenchymal stem cells, bone maintenance and regeneration. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* **139**, 252-261.

Setchell K., Lydeking-Olsen E., 2003. Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from *in vitro* and *in vivo*, human observational and dietary intervention studies. *American society for clinical nutrition* **78**, 593S-609S.

Ullmann U., Bendik I., Flühmann B., 2005. Bonistein<sup>TM</sup> (synthetic genistein), a food component in development for a bone health nutraceutical. *Journal of physiology and pharmacology* **56**, 79-95.

Usui T., 2006. Pharmaceutical prospects of phytoestrogens. *Endocrine journal* **53**, 7-20.

Yildiz, F., 2006. Introduction to phytoestrogens. *Phytoestrogens in functional foods*, 3-18.

[www.obesityhelp.com/articles/osteoporosis-awareness-month-whats-your-bonehealth-iq](http://www.obesityhelp.com/articles/osteoporosis-awareness-month-whats-your-bonehealth-iq)

## 9. SAŽETAK

Impresivni rezultati mnogobrojnih istraživanja na kultiviranim koštanim stanicama i raznim modelnim organizmima vezanih uz postmenopauzalne simptome i bolesti poput osteoporoze, podupiru značajan utjecaj inaktivnih fitoestrogena iz skupine izoflavona (daidzeina i genisteina) na zdravlje kosti i prevenciju osteoporoze. Prehrambeni fitoestrogeni su prirodni spojevi biljaka, koje oponašaju djelovanje ženskog spolnog hormona estrogena, zbog strukturne sličnosti sa 17 $\beta$ -estradiolom. Pokazuju veliki afinitet za receptore estrogena (više za ER $\alpha$ , nego ER $\beta$ ), i vežu se za receptore estrogena, doprinose zdravlju žena u razdoblju postmenopauze, kada koncentracija estrogena opada i izaziva razne promjene u organizmu. Važni su u ublažavanju simptoma osteoporoze u menopauzi, jer imaju estrogeno djelovanje i zajedno s drugim fitoestrogenima sprečavaju resorpciju kosti i smanjuju rizik od prijeloma. U biljci, fitoestrogeni se javljaju u neaktivnom obliku (glukokonjugati), za njihovu konverziju u aktivni oblik važne bakterije debelog crijeva koje izlučuju enzim  $\beta$ -glikozidazu. Ovaj pregled ustredotočuje se na mogući utjecaj fitoestrogena na kosti, temeljen na brojnim istraživanjima znanstvenika diljem svijeta. Prikupljeni podaci ukazuju da je biološka aktivnost fitoestrogena kompleksna. Sama stopa utjecaja i točni mehanizmi djelovanja još uvijek nisu u potpunosti otkriveni. Fitoestrogeni su potencijalni nutrijenti i prehrambene komponente koje mogu djelovati na zdravlje kosti i još neke druge bolesti, ali potrebna su mnogobrojna istraživanja na ovu temu kako bi se razvile učinkovite i prijevremene strategije u prevenciji osteoporoze.

## 10. SUMMARY

Impressive data from the many studies on cultured bone cells and various model organisms of postmenopausal symptoms and diseases like osteoporosis support a significant bone-sparing effect of soy phytoestrogens from the group of isoflavones (daidzein, genistein). Dietary phytoestrogens are natural plant substances with structure similar to 17- $\beta$ -estradiol (female sex hormone) and capable of binding to estrogen receptors. Because of their structural similarity, phytoestrogens are able to act like estrogen and bind to estrogen receptors with higher affinity to ER- $\alpha$  than to ER- $\beta$ . On that way, they contribute postmenopausal female health. In postmenopause estrogen concentration decreases causing many changes in organism and phytoestrogens are alternative estrogen. With other important factors, phytoestrogens prevent bone reabsorption and bone fracture. In plants, phytoestrogens are found as glucoconjugates, which are biologically inactive. By the action of intestinal bacteria (enzyme  $\beta$ -glukozidaza), they are hydrolyzed to active form (aglycon). These review focuses on the potential influence of phytoestrogens on bone based on many scientific research all over the world. Phytoestrogen biological activity is complex and the magnitude of the effect and the exact mechanism of action are not known yet. They are potential nutrients and dietary components that can influence bone health and some other diseases, but there is need for other researches to develop efficient and precocious strategies in the pervention of osteoporosis.