

Received: 2014.02.10
Accepted: 2014.09.09
Published: 2015.02.21

Działanie likopenu na układ kostny

Effects of lycopene on the skeletal system

Patrycja Sołtysiak, Joanna Folwarczna

Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Substancje roślinne o właściwościach przeciwutleniających, takie jak likopen, mogą korzystnie wpływać na układ kostny. Likopen jest barwnikiem karotenoidowym, odpowiedzialnym za charakterystyczne czerwone zabarwienie pomidorów. Uważa się, że likopen może odgrywać rolę w profilaktyce różnych chorób; mimo przesłanek teoretycznych oraz wyników badań eksperymentalnych, skuteczność likopenu nie została dotychczas jednoznacznie dowiedziona w badaniach prowadzonych u ludzi. Celem pracy było przedstawienie stanu wiedzy na temat wpływu likopenu na tkankę kostną w modelach eksperymentalnych *in vitro* i *in vivo* oraz układ kostny u ludzi.

Wyniki badań wskazują, że likopen może hamować resorpcję kości. Wykazano korzystne działanie dużych dawek likopenu na układ kostny szczurów w warunkach eksperymentalnych, w tym w modelu eksperymentalnej osteoporozy wywołanej niedoborem estrogenów. Wyniki nielicznych badań epidemiologicznych i klinicznych, chociaż nie w pełni jednoznaczne, sugerują możliwość korzystnego działania likopenu występującego w diecie na układ kostny.

Słowa kluczowe:

likopen • kości • osteoblasty • osteoklasty • osteoporoza

Summary

Antioxidant substances of plant origin, such as lycopene, may favorably affect the skeletal system. Lycopene is a carotenoid pigment, responsible for characteristic red color of tomatoes. It is believed that lycopene may play a role in the prevention of various diseases; despite theoretical premises and results of experimental studies, the effectiveness of lycopene has not yet been clearly demonstrated in studies carried out in humans. The aim of the study was to present the current state of knowledge on the effects of lycopene on the osseous tissue in *in vitro* and *in vivo* experimental models and on the skeletal system in humans.

Results of the studies indicate that lycopene may inhibit bone resorption. Favorable effects of high doses of lycopene on the rat skeletal system in experimental conditions, including the model of osteoporosis induced by estrogen deficiency, have been demonstrated. The few epidemiological and clinical studies, although not fully conclusive, suggest a possible beneficial effect of lycopene present in the diet on the skeletal system.

Keywords:

lycopene • bones • osteoblasts • osteoclasts • osteoporosis

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1141099>

Word count: 4116

Tables: –

Figures: –

References: 68

Adres autorki: dr hab. Joanna Folwarczna, Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec; e-mail: jfolwarczna@sum.edu.pl

WPROWADZENIE

Poszczególne składniki diety mogą wykazywać działania prozdrowotne, m.in. być przydatne w profilaktyce osteoporozy. W ostatnich latach zwrócono uwagę na potencjalnie korzystne działanie na układ kostny substancji roślinnych o działaniu przeciwutleniającym, występujących m.in. w śliwkach suszonych (kwas neochlorogenowy i chlorogenowy), owocach cytrusowych (flawonoidy), owocach jagodowych (borówka czarna, żurawina – kwasy fenolowe, flawonoidy; winogrona – resweratrol, procyanidyny; pomidory – likopen), jabłkach (florydzyna), herbacie (katechiny), oliwkach (związki fenolowe ol-europeina) [52,58]. Dotychczasowe dane na temat wpływu poszczególnych substancji na układ kostny są fragmentaryczne i niewystarczające do sformułowania zaleceń dietetycznych [52]. Dostępnych jest wiele suplementów diety, które często zawierają poszczególne substancje w dawkach znacznie przekraczających dostępne w pożywieniu, a których stosowanie praktycznie pozostaje poza kontrolą.

Celem pracy było przedstawienie stanu wiedzy na temat wpływu likopenu na układ kostny.

LIKOPEN - WYSTĘPOWANIE I MECHANIZM DZIAŁANIA

Likopen jest przedstawicielem karotenoidów, grupy ponad 750 barwnych związków występujących w organizmach roślin i zwierząt [32,35]. Karotenoidy są żółtymi, pomarańczowymi lub czerwonymi barwnikami wspierającymi proces fotosyntezy oraz chroniącymi rośliny przed fotouszkodzeniami [43]. Karotenoidy są syntezowane jedynie w roślinach, natomiast do organizmów zwierząt są dostarczane z pokarmem [14,35].

Z licznej rodziny karotenoidów, około 40-60 obecnych jest w ludzkiej diecie [14,43], z czego w przybliżeniu 90% stanowi α - i β -karoten, likopen, luteina i β -kryptoksantina [43]. W przeciwieństwie do np. α - i β -karotenu czy β -kryptoksantyny, likopen nie ulega w organizmie przekształceniu do retinolu, ponieważ nie zawiera w swojej strukturze charakterystycznego pierścienia β -jononu [24,43]. Karotenoidy występują w wielu produktach żywnościowych; najbogatszym źród-

łem karotenoidów są intensywnie zabarwione warzywa i owoce oraz ich przetwory [43]. Dieta bogata w warzywa i owoce o odcieniu żółto-pomarańczowym (marchewka, morele) stanowi główne źródło β -karotenu, zielone warzywa, np. szpinak czy brokuły, dostarczają luteiny, natomiast pomidory są głównym źródłem likopenu, odpowiadającego za ich charakterystyczne czerwone zabarwienie [32,43]. Zawartość likopenu w pomidorach wynosi 0,9-11,2 mg/100 g, w soku pomidorowym 5,0-42,7 mg/100 g, a w suszonych pomidorach 46,5 mg/100 g [3]. Duże ilości likopenu występują także w arbuzie, owocach różowego grejpfruta, melonowca właściwego (papai) oraz różowej gujawy [43].

W Polsce średnie spożycie likopenu wynosi 7-7,5 mg/dobę [8,15] i jest podobne do spożycia określonego w badaniach przeprowadzonych w Kalifornii (6,6 mg/dobę) i w Kanadzie (6,4 mg/dobę) [15]. Głównymi źródłami likopenu w polskiej diecie są świeże pomidory oraz ich przetwory, a także owoce tropikalne i arbuzy [8,15].

Likopen występuje w postaci licznych izomerów geometrycznych. Zdolność tworzenia izomerów *cis* i *trans* likopen zawdzięcza układowi 13 wiązań podwójnych, w tym 11 sprzężonych [3,43]. Mimo iż w pożywieniu występuje przede wszystkim izomer *trans* (*all-trans*), w ludzkich tkankach występują głównie izomery *cis* [7,51]. Likopen ulega izomeryzacji z postaci *trans* do postaci *cis* zarówno w organizmie (w żołądku, a także w enterocytach i w wątrobie), jak i pod wpływem czynników zewnętrznych [7,51]. Do izomeryzacji likopenu przyczynia się niskie pH oraz obróbka termiczna (stąd nieco większa zawartość izomerów *cis* w przetworach niż świeżych pomidorach) [7]. Poszczególne izomery różnią się stabilnością i właściwościami antyoksydacyjnymi [4,6]. Izomery *cis* są uważane za lepiej przyswajalne, prawdopodobnie ze względu na lepszą rozpuszczalność, mniejszą długość cząsteczki i lepsze wchłanianie [3,7,24].

W przewodzie pokarmowym wchłanianiu ulega 10-30% likopenu dostarczanego z dietą [43]. Spożyty likopen w żołądku i dwunastnicy rozpuszcza się w fazie lipidowej, która pod wpływem lipaz trzustkowych i soli



kwasów żółciowych ulega emulgacji, co pozwala na wchłanianie w jelicie cienkim [24]. Wchłanianie likopenu odbywa się w wyniku transportu biernego wytworzonych liposomów oraz za pośrednictwem transporterów karotenoidów [3]. Dieta wysokotłuszczowa wspomaga jego wchłanianie, ponieważ nasila wydzielanie żółci [3,7]. Przyjmowanie statyn oraz obecność w diecie steroli roślinnych i błonnika może ograniczać wchłanianie likopenu i zmniejszać jego stężenie w surowicy nawet o 40% [3]. Wchłonięty likopen jest transportowany w chylomikronach do wątroby [24], a następnie, po utworzeniu kompleksów z lipoproteinami o małej i bardzo małej gęstości (LDL i VLDL), ulega dystrybucji do tkanek [3,7]. Podczas gdy polarne karotenoidy transportowane są na powierzchni lipoprotein, likopen jako związek hydrofobowy jest przenoszony w ich rdzeniu [24]. Ze względu na mniejszą długość łańcucha, izomery *cis* likopenu łatwiej ulegają wbudowaniu do lipoprotein niż izomer *trans* (*all-trans*) [24].

Likopen należy do najobficiej występujących karotenoidów w ludzkim osoczu. Średni poziom likopenu w osoczu zależy od zwyczajów żywieniowych i waha się od 0,11 μM (w populacji japońskiej) do 1,32 μM (w populacji włoskiej – region Ragusy i Neapolu) [24]. Jego okres półtrwania w osoczu/surowicy według jednych źródeł wynosi 2-3 dni [43], według innych - 12-33 dni [62]. Zróżnicowane stężenie likopenu w poszczególnych narządach (0,2-21,4 nmol/g tkanki [24]) jest uzależnione prawdopodobnie od aktywności receptorów dla LDL na powierzchni komórek [7]. Likopen ulega w organizmie metabolizmowi pod wpływem dioksygenaz karotenoidów oraz monooksygenaz β -karotenu [3]. Likopen lub jego metabolity są wydalane głównie z moczem oraz żółcią, przenikają również do mleka karmiących matek [3].

Uważa się, że spożywanie likopenu wpływa korzystnie na organizm człowieka [24]. Prozdrowotne działania przypisywane likopenowi wiążą się z jego silnymi właściwościami antyoksydacyjnymi [38]. Stres oksydacyjny jest spowodowany gromadzeniem nadmiaru reaktywnych form tlenu w organizmie i wynika z zaburzenia równowagi między wytwarzaniem reaktywnych form tlenu a procesami przeciwutleniającymi [25]. Reaktywne formy tlenu są ubocznymi produktami metabolizmu tlenowego w organizmie; w nadmiernych ilościach mogą się przyczyniać do utleniania LDL, peroksydacji lipidów, utleniania DNA, syntezy prozapalnych cytokin oraz apoptozy komórek [38,39,46].

Antyoksydacyjne działanie likopenu wynika ze zdolności do wygaszania (inaktywowania) wolnych rodników. Układ 11 sprzężonych wiązań podwójnych polienowego łańcucha węglowodorowego umożliwia reakcję chemiczną z cząsteczkami zawierającymi niesparowane elektrony [3]. Może dochodzić do przyłączenia rodnika do cząsteczki likopenu, odłączenia atomu wodoru z likopenu lub przeniesienia elektronu z likopenu na rodnik [3,24]. Ponadto najnowsze badania wskazują na inne mechanizmy antyoksydacyjnego działania likopenu,

m.in. modulowanie aktywności enzymów przyczyniających się do generowania reaktywnych form tlenu (oksydazy NAD(P)H, cyklooksygenazy 2, 5-lipooksygenazy, indukowalnej syntazy tlenku azotu) oraz kontrola szlaków molekularnych wrażliwych na zachodzące reakcje utlenienia i redukcji przez modulowanie aktywacji kinaz MAP, małych GTPaz, czynników transkrypcyjnych, takich jak NF- κ B, AP-1 i Nrf2, a ponadto wpływ na ekspresję izoform cytochromu P-450 [38,39]. Oprócz działania antyoksydacyjnego, likopen wywiera także inne działania: m.in. moduluje komunikację międzykomórkową za pośrednictwem połączeń gap, układ immunologiczny i szlaki metaboliczne [38].

Badania epidemiologiczne i/lub eksperymentalne sugerują, że likopen może odgrywać rolę w profilaktyce różnych chorób [3,24], przede wszystkim raka gruczołu krokowego [10,12,17,19], a także chorób sercowo-naczyniowych [3,5,47,48], cukrzycy [2,24], choroby Parkinsona [40]. Przypuszcza się również, że likopen może zmniejszać toksyczność terapii przeciwnowotworowej [53]. Należy podkreślić, że mimo przesłanek teoretycznych oraz wyników badań eksperymentalnych, skuteczność likopenu w zapobieganiu wyżej wymienionym schorzeniom nie została dotychczas jednoznacznie dowiedziona w badaniach prowadzonych u ludzi [5,59]

Ze względu na rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie zaburzeń metabolizmu kostnego, likopen może korzystnie wpływać na układ kostny.

OSTEOPOROZA I ROLA STRESU OKSYDACYJNEGO W JEJ ROZWOJU

Tkanka kostna ulega podczas całego życia przebudowie, polegającej na następujących po sobie procesach resorpcji i kościotworzenia [42]. W przebudowie kości uczestniczą osteoklasty, które resorbują tkankę kostną oraz wytwarzające macierz kostną osteoblasty. Osteoblasty ulegają następnie przekształceniu w osteocyty, najliczniej reprezentowane komórki w tkance kostnej [42,50]. Procesy przebudowy tkanki kostnej podlegają regulacji parakrynej i autokrynej (za pośrednictwem cytokin, czynników wzrostowych czy prostaglandyn), endokrynej (z udziałem m.in. kalcytoniny, parathormonu, estrogenów, glikokortykosteroidów, insuliny) oraz nerwowej [11,21]. Na aktywność metaboliczną tkanki kostnej wpływają również czynniki, takie jak aktywność fizyczna, predyspozycje genetyczne czy dieta [42].

Osteoporoza jest najczęściej występującą chorobą metaboliczną tkanki kostnej, w której na skutek rosnącej przewagi procesów resorpcji kości nad procesami kościotworzenia dochodzi do zmniejszenia masy i wytrzymałości kości, czego następstwem jest zwiększone ryzyko złamań [34,67]. Osteoporoza jest chorobą wieku podeszłego, występującą u obu płci (częściej u kobiet). Rozwój osteoporozy jest związany z przyspieszeniem fizjologicznego ubytku masy kości, który rozpoczyna się w wieku dojrzałym [34]. Obecnie uważa się, że rozwój osteoporozy jest procesem ciągłym,

w którym na skutek nakładających się zmian związanych z procesem starzenia dochodzi do zaburzenia mikroarchitektury i utraty tkanki kostnej. Jednocześnie z wiekiem zwiększa się ryzyko upadków; czynniki te przyczyniają się do wzrostu ryzyka złamań kości [42]. Najczęstszym typem osteoporozy jest osteoporoza rozwijająca się u kobiet w okresie pomenopauzalnym, związana z małym stężeniem estrogenów. Niedobór estrogenów prowadzi do nasilenia resorpcji kości i kościotworzenia, z przewagą resorpcji [33]. Osteoporoza może się rozwinąć także pod wpływem stosowania leków; najczęstszą przyczyną osteoporozy wtórnej jest stosowanie glikokortykosteroidów [9].

Osteoporoza często współtowarzyszy innym schorzeniom, których częstość występowania zwiększa się z wiekiem (hiperlipidemia, miażdżyca, insulinooporność czy choroba Alzheimera) [34]. Starzenie organizmu wiąże się z nasileniem stresu oksydacyjnego [40]. Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach sugerują, że zwiększenie stresu oksydacyjnego odgrywa też rolę w patogenezie osteoporozy [1,33,34]. Działanie reaktywnych form tlenu, uszkadzające białka, lipidy oraz DNA, prowadzi do śmierci komórek. Działanie wolnych rodników nie zawsze jest szkodliwe: w mniejszych stężeniach reaktywne formy tlenu pełnią funkcję cząsteczek sygnałowych regulujących proliferację i różnicowanie komórek, odgrywając również istotną rolę w tworzeniu i funkcjonowaniu osteoblastów, osteoklastów i osteocytów [33]. Stres oksydacyjny natomiast przyczynia się do zahamowania formowania osteoblastów oraz do skrócenia długości ich życia, a ponadto zaburza procesy przebudowy kości w wyniku zmniejszenia puli osteocytów [1]. Nadmiar wolnych rodników przyczynia się również do nasilenia osteoklastogenezy [1].

Można przypuszczać, że do tłumienia stresu oksydacyjnego, ograniczenia negatywnego wpływu wolnych rodników na komórki kostne i zahamowania rozwoju osteoporozy może się przyczynić odpowiednio zbilansowana dieta, bogata w związki o działaniu antyoksydacyjnym [49]. Jednak mimo sugerowanych prozdrowotnych właściwości związków o działaniu antyoksydacyjnym (witaminy A, E, C, karotenoidów, flawonoidów) dotychczasowe dane na temat ich protekcyjnego wpływu na tkankę kostną u ludzi są fragmentaryczne [37]. Poniżej przedstawiono dotychczas przeprowadzone badania wpływu likopenu na tkankę kostną w modelach eksperymentalnych *in vitro* i *in vivo* oraz układ kostny u ludzi.

BADANIA WPLYWU LIKOPENU NA FORMOWANIE I AKTYWNOŚĆ OSTEOKLASTÓW *IN VITRO*

Osteoklasty są wielojądrzastymi, olbrzymimi komórkami, odpowiedzialnymi za resorpcję kości. Powstają w wyniku fuzji prekursorów pochodzących ze szpiku kostnego, z linii monocytowo-makrofagowej. Osteoklasty w dużych ilościach występują w miejscach przebudowy i modelowania kości, a po zakończeniu procesu resorpcji kości ulegają apoptozie [36].

Likopen w zakresie stężeń 10^{-8} – 10^{-6} M jedynie nieznacznie hamował stymulowane przez witaminę $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ formowanie osteoklastów we wspólnych hodowlach komórek szpiku kostnego i pierwotnych osteoblastów myszy; działanie to nie było zależne od dawki. W stężeniach 10^{-6} – 5×10^{-6} M likopen hamował też osteoklastogenezę stymulowaną przez IL-1 β lub parathormon (1-34). Nie stwierdzono wpływu likopenu na resorpcję kości w badaniu uwalniania ^{45}Ca z kości czaszki płodów mysich *in vitro* [20].

W innych badaniach wykazano, że likopen w stężeniu 10^{-8} – 10^{-5} M hamował osteoklastogenezę w hodowlach komórek szpiku izolowanych z kości udowej szczurów, zarówno podstawową, jak i stymulowaną przez parathormon (1-34). Hamował także resorpcję minerału przez osteoklasty hodowane na płytkach pokrytych fosforanem wapnia. Wykazano też, że likopen w stężeniu 10^{-5} M hamował formowanie osteoklastów wydzielających reaktywne formy tlenu [44].

Podsumowując, likopen może oddziaływać na układ kostny w wyniku hamowania osteoklastogenezy.

BADANIA WPLYWU LIKOPENU NA NAMNAŻANIE I AKTYWNOŚĆ OSTEOKLASTÓW *IN VITRO*

Osteoblasty są to komórki kostne odpowiedzialne za wytwarzanie i mineralizację macierzy kostnej. Wywodzą się z mezenchymalnych komórek macierzystych szpiku i występują na powierzchni powstającej kości. Głównym składnikiem macierzy kostnej jest kolagen typu I, ponadto występują w niej białka niekolagenowe, takie jak proteoglikany, osteokalcyna, osteonektyna, osteopontyna. Osteoblasty zawierają w błonie komórkowej fosfatę zasadową, biochemiczny marker osteoblastów, uczestniczącą w mineralizacji macierzy kostnej. Po zakończeniu wytwarzania macierzy kostnej osteoblasty przekształcają się w osteocyty ulegając otoczeniu przez mineralizującą się macierz kostną, w komórki wyścielające lub ulegają apoptozie [36].

W hodowli mysich komórek osteoblastycznych linii MC3T3-E1 likopen (10^{-6} M) hamował ich proliferację, a także zwiększał aktywność fosfatazy zasadowej oraz ekspresję mRNA osteopontyny; działanie to było słabsze od β -karotenu [41]. Wyniki te sugerują, że likopen nasila różnicowanie osteoblastów. W badaniach prowadzonych w hodowlach ludzkich osteoblastopodobnych komórek SaOS-2 (linia komórkowa pochodząca z kostniakomięsaka) poddanych działaniu likopenu w stężeniach 10^{-6} – 10^{-5} M wykazano, że likopen nasilał proliferację tych komórek oraz zwiększał aktywność fosfatazy zasadowej w dojrzałych komórkach [23].

Również w badaniach z wykorzystaniem szczurzych osteoblastów, które zostały poddane wcześniej stresowi oksydacyjnemu, zaobserwowano że likopen (w stężeniach 10^{-6} – 10^{-5} M) nasilał namnażanie osteoblastów oraz proces mineralizacji, o czym świadczyło zwiększe-



nie liczby grudek (nodul) kostnych [68]. Także w hodowli ludzkich osteoblastów poddanych stresowi oksydacyjnemu zastosowanie likopenu prowadziło do zwiększenia powierzchni grudek kostnych oraz zmniejszenia wytworzenia reaktywnych form tlenu [46].

Przeprowadzono też badania wpływu metabolitu likopenu (diapokaroteno-6,14'-dial; $2 - 4,5 \times 10^{-6}$ M) stosowanego łącznie z estradiolem (10^{-9} M) na ekspresję mRNA genów związanych z kościotworzeniem w hodowli mysich komórek MC3T3-E1, które wykazały nasilenie ekspresji fosfatazy zasadowej i osteoprotegryny przez metabolit likopenu. Aktywność fosfatazy zasadowej w tych komórkach także uległa nasileniu. Wykazano również, że metabolit likopenu nasilał transaktywację elementu odpowiedzi na estrogen (ERE) zarówno w komórkach MC3T3-E1, jak i w ludzkich komórkach kostniakomięsaka MG-63 stabilnie transfekowanych genem receptora estrogenowego α , natomiast hamował ją w komórkach ludzkiego raka sutka T47D [61].

W hodowli tkankowej części przynasadowej i trzonu kości udowej szczura nie stwierdzono wpływu likopenu (w stężeniach $10^{-8} - 10^{-6}$ M) na aktywność fosfatazy zasadowej ani na zawartość wapnia [65].

Podsumowując, dotychczasowe wyniki badań wpływu likopenu na namnażanie i aktywność metaboliczną osteoblastów są niespójne. Nasilenie aktywności fosfatazy zasadowej zaobserwowane w badaniach *in vitro* nie znalazło potwierdzenia w hodowli tkankowej (*ex vivo*) [23,41,65,68]. Wyniki dotyczące wpływu likopenu na proliferację komórek osteoblastycznych są sprzeczne [23,41,68]. Niepokojące wydaje się zaobserwowane pobudzenie namnażania komórek pochodzenia nowotworowego [23], natomiast zróżnicowane modulowanie przeżywalności estrogenowego przez metabolit likopenu w komórkach osteoblastycznych i komórkach raka sutka [61] jest korzystne.

BADANIA WPŁYWU LIKOPENU NA UKŁAD KOSTNY W WARUNKACH EKSPERYMENTALNYCH *IN VIVO*

Dotychczas opublikowano jedynie wyniki czterech badań eksperymentalnych dotyczących wpływu likopenu na układ kostny *in vivo* [18,22,27,66]. Dwa z nich przeprowadzono w modelu osteoporozy rozwijającej się pod wpływem niedoboru estrogenów [27,66], a dwa u młodych zdrowych szczurów [18,22], w tym poddanych wysiłkowi fizycznemu [22].

Liang i wsp. badali wpływ likopenu stosowanego w dawkach 20, 30, 40 mg/kg m.c. przez 8 tygodni na układ kostny trzymiesięcznych szczurów, w których 4 tygodnie wcześniej wykonano zabieg obustronnej ovariectomii w celu wywołania niedoboru estrogenów [27]. Badano gęstość i zawartość mineralną kości, właściwości mechaniczne trzonu kości udowej oraz stężenie biochemicznych markerów metabolizmu kostnego w surowicy. Stosowanie likopenu przeciwdziało roz-

wojowi osteoporozy wywołanej niedoborem estrogenów w sposób zależny od dawki. Nastąpiło zwiększenie zawartości mineralnej kości oraz gęstości mineralnej kości, a także poprawa właściwości mechanicznych kości udowej. Zmniejszeniu uległo stężenie osteokalcyny (markera kościotworzenia) oraz fragmentów kolagenu uwalnianych podczas resorpcji kości (CTx), a także poziom fosfatazy zasadowej, wapnia i fosforanów nieorganicznych, zwiększonych w wyniku niedoboru estrogenów. Pod wpływem stosowania likopenu zmniejszyło się stężenie interleukiny 6 oraz zwiększyło się stężenie estrogenów w surowicy krwi [27].

Podobnie, ochronny wpływ likopenu na tkankę kostną szczurów po ovariectomii zaobserwowali Yang i wsp. [66], którzy stosowali likopen w dawkach 10 lub 20 mg/kg m.c. przez 12 tygodni u sześciomiesięcznych ovariectomizowanych szczurów. Likopen w badaniu tym w sposób zależny od dawki zwiększał gęstość mineralną kości oraz wytrzymałość kości udowej oraz kręgu, w surowicy zwiększał stężenie wapnia i fosforanów oraz zmniejszał aktywność fosfatazy zasadowej, a także zmniejszał stężenie deoksyrydynoliny w moczu. Poprawie uległy niektóre parametry histomorfometryczne kości. Pod wpływem likopenu nastąpiło istotne zwiększenie masy macicy, a stężenie estradiolu uległo nieistotnemu statystycznemu zwiększeniu [66].

Stosowanie likopenu w paszy (100 ppm) przez 10 tygodni u 6-tygodniowych samic szczurów, które poddawano wymuszonemu wysiłkowi fizycznemu (bieganie na bieżni) lub których nie poddawano wysiłkowi, zwiększało wytrzymałość kości, nie wpływając na zawartość i gęstość mineralną kości. Nie stwierdzono jednak synergistycznego działania likopenu i wysiłku fizycznego [22].

W ostatnio opublikowanych badaniach [18] wykazano ponadto, że likopen w paszy (100 ppm), stosowany przez 9 tygodni u 6-tygodniowych samic szczurów spowodował istotne zwiększenie gęstości mineralnej kości (BMD) w części lędźwiowej kręgosłupa i w przynasadzie bliższej kości piszczelowej oraz zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy, bez wpływu na BMD trzonu kości piszczelowej i właściwości mechaniczne trzonu kości udowej. Likopen (50 i 100 ppm) spowodował także istotne zmniejszenie poziomu markera resorpcji kości w moczu (deoksyrydynoliny). Zmiany te wskazują na silniejsze działanie likopenu na kość gąbczastą niż zbitą u młodych, szybko rosnących szczurów [18].

Podsumowując, dotychczasowe badania wskazują na korzystne działanie dużych dawek likopenu na układ kostny zwierząt w warunkach eksperymentalnych, szczególnie w modelu eksperymentalnej osteoporozy wywołanej niedoborem estrogenów. W badaniach u szczurów z niedoborem estrogenów wykazano zwiększenie stężenia estradiolu pod wpływem likopenu. Zwiększenie stężenia estradiolu opisano także po stosowaniu dużych dawek likopenu u mężczyzn z rakiem gru-

czołu krokowego [26]. Ewentualne działanie podnoszące stężenia estradiolu u kobiet mogłoby się wiązać z działaniami niepożądanymi estrogenów (np. zatorowo-zakrzepowymi). Biorąc pod uwagę, że opisano także działanie antyestrogenowe likopenu [13,16], wydaje się, że należy poświęcić więcej uwagi zagadnieniu wpływu likopenu na układ endokryny.

BADANIA DZIAŁANIA LIKOPENU NA UKŁAD KOSTNY CZŁOWIEKA

W badaniach włoskich, w których poddano analizie stężenie karotenoidów, w tym likopenu, w osoczu krwi 45 kobiet zdrowych oraz 45 kobiet z diagnozą ciężkiej osteoporozy, wykazano, że u kobiet z osteoporozą stężenie karotenoidów, w tym likopenu, w osoczu było znacząco niższe (z wyjątkiem luteiny, której stężenie w obydwu grupach było podobne) [31]. Również w badaniach amerykańskich przeprowadzonych u kobiet po menopauzie (30 z osteoporozą i 29 bez) wykazano, że niższe stężenia likopenu występowało w surowicy osób z osteoporozą [67].

Wpływ spożycia likopenu na układ kostny u ludzi był dotychczas przedmiotem jedynie nielicznych badań epidemiologicznych i klinicznych.

W 2003 r. opublikowano wyniki australijskich badań, w których wzięło udział 137 kobiet (w wieku 26-86 lat) oraz 68 mężczyzn (w wieku 27-78 lat) [63]. Dane dotyczące spożycia poszczególnych karotenoidów, w tym likopenu, w ciągu ostatnich 12 miesięcy pozyskano na podstawie kwestionariuszy żywieniowych. Zaobserwowano pozytywną korelację między wielkością spożycia likopenu a gęstością mineralną kości (BMD) i zawartością mineralną kości (BMC) zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet przed menopauzą. U kobiet po menopauzie zależności takiej nie stwierdzono [63].

W badaniach populacyjnych przeprowadzonych w ramach projektu Framingham Osteoporosis Study wykazano korzystny wpływ spożywania likopenu na gęstość mineralną kości u kobiet [54]. Badaniu poddano 334 mężczyzn i 540 kobiet (średnia wieku 75±5 lat). Analizowano spożycie karotenoidów ogółem (β -karoten, α -karoten, β -kryptoksantina, likopen, luteina+zeaksantina) oraz indywidualnie na podstawie kwestionariusza Willetta. Badano BMD oraz 4-letnią zmianę BMD w obrębie biodra, kręgosłupa i kości promieniowej, osobno u kobiet i u mężczyzn. U kobiet wykazano istotny, korzystny związek między wielkością spożycia likopenu a 4-letnią zmianą BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, natomiast u mężczyzn stwierdzono korzystny wpływ likopenu i innych karotenoidów w krętarzu. U kobiet wartość BMD w krętarzu zwiększała się wraz ze wzrostem spożycia likopenu, natomiast u mężczyzn – zmniejszała się. Nie stwierdzono znaczących związków między spożywaniem karotenoidów, a badanymi parametrami w innych miejscach szkieletu. Podsumowując, wyniki te sugerują możliwość korzystnego działania likopenu na gęstość mineralną kości u ludzi starszych [54].

W badaniach wpływu karotenoidów na zmiany gęstości mineralnej kości w populacji japońskiej z terenu Mikkabi (146 mężczyzn, 99 kobiet przed i 212 kobiet po menopauzie) nie wykazano znaczącego związku między stężeniem likopenu w surowicy a zmianami gęstości mineralnej kości promieniowej podczas 4 lat. Stwierdzono natomiast ochronny wpływ β -karotenu i β -kryptoksantyny na układ kostny. Brak działania likopenu w tych badaniach mógł wynikać ze znacznie niższego poziomu jego spożycia niż w populacjach europejskich i amerykańskich [60]. Jednak także w badaniach przeprowadzonych w ramach projektu Women's Health Initiative (wieloośrodkowe badania obserwacyjne), których wyniki opublikowano w 2005 r., nie stwierdzono związku między stężeniem likopenu w surowicy krwi, a gęstością mineralną kości [64]. W badaniach tych mierzono BMD u 11068 kobiet w wieku 50-79 lat, a u losowo wybranych 379 kobiet określano stężenia antyoksydantów (w tym likopenu) w surowicy krwi. Ponadto określano poziom spożycia antyoksydantów na podstawie kwestionariuszy żywieniowych [64].

Dotychczas tylko jedno badanie dotyczyło związku między spożyciem likopenu a ryzykiem złamań kości [55]. Badanie to przeprowadzono w ramach wspomnianego wyżej projektu Framingham Osteoporosis Study. Zbadano wpływ wielkości spożycia karotenoidów na ryzyko złamań bliższego końca kości udowej (biodra) oraz osteoporotycznych złamań pozakręgowych. Badania obejmowały 576 kobiet i 370 mężczyzn (średnia wieku 75±5 lat), którzy w latach 1988-1989 wypełnili kwestionariusze żywieniowe i u których po 17 latach określano występowanie złamań biodra (po 15 latach – osteoporotycznych złamań pozakręgowych). W sumie u osób tych wystąpiło 100 przypadków złamań biodra. Wykazano, że wyższe spożycie likopenu u ludzi w podeszłym wieku wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka złamań biodra, a także osteoporotycznych złamań pozakręgowych. Wyższe spożycie karotenoidów ogółem prowadziło do zmniejszenia ryzyka złamań biodra i nie wpływało na częstość wszystkich złamań pozakręgowych. Nie stwierdzono istotnych zależności między wielkością spożycia innych niż likopen karotenoidów a częstością złamań [55].

Przeprowadzona została także seria badań dotyczących działania likopenu na parametry biochemiczne surowicy krwi, związane z metabolizmem kostnym [29,30,45]. Wszystkie te badania zostały wykonane przez jedną grupę badawczą. Badania prowadziło u kobiet w wieku pomenopauzalnym, u których ze względu na niedobór estrogenów występuje zwiększone ryzyko rozwoju osteoporozy. W badaniach wykorzystano poziom usieciowanego N-końcowego telopeptydu kolagenu typu I (NTx) jako wskaźnik resorpcji kości oraz specyficzną dla kości fosfatazę zasadową jako marker kościotworzenia (zwiększenie aktywności tego enzymu w surowicy wskazuje na nasilenie aktywności osteoblastów). Ponadto określano parametry związane z poziomem stresu oksydacyjnego.



Pierwsza publikacja [45] dotyczyła oceny zależności między stężeniem w surowicy i poziomem spożycia likopenu a poziomem markerów obrotu kostnego, a także stopniem peroksydacji białek i lipidów jako miarą działania przeciwutleniającego. Przekrojowe badania przeprowadzono u 33 zdrowych kobiet po menopauzie (w wieku 50-60 lat). Dzielne spożycie likopenu z dietą szacowano na podstawie 7-dniowych kwestionariuszy żywieniowych. Wykazano, że stężenie likopenu w surowicy krwi ($74,99 \pm 15,09 - 502,8 \pm 47,39$ nM) rośnie proporcjonalnie do jego spożycia z dietą ($1,76 \pm 0,76 - 7,35 \pm 0,80$ mg/dzień). U osób, które spożywały likopen w większych ilościach obserwowano niższe stężenie NTx, nie zaobserwowano natomiast znaczącego ograniczenia aktywności fosfatazy zasadowej. Wyższe stężenie likopenu we krwi wiązało się z ograniczeniem utleniania białek. Wyniki te sugerują, że likopen może wpływać hamująco na resorpcję kości u kobiet w wieku pomenopauzalnym [45].

W innym badaniu [30] analizowano zmiany poziomu markerów obrotu kostnego, karotenoidów oraz enzymów o działaniu antyoksydacyjnym (dysmutazy nadadtlenkowej, katalazy, peroksydazy glutationowej) i parametrów stresu oksydacyjnego pod wpływem miesięcznego ograniczenia spożycia likopenu. Badania przeprowadzono u 23 kobiet w wieku 50-60 lat (po menopauzie). Wykazano, że unikanie spożywania likopenu spowodowało, oprócz zwiększenia aktywności peroksydazy glutationowej i zmniejszenia aktywności dysmutazy nadadtlenkowej i katalazy, znaczące zwiększenie stężenia NTx, bez wpływu na aktywność fosfatazy zasadowej. Dane te wskazują pośrednio na możliwość hamowania resorpcji kości pod wpływem likopenu [30].

Określano także wpływ 4-miesięcznego stosowania suplementacji likopenu (w postaci soku pomidorowego, soku pomidorowego wzbogaconego w likopen lub kapsulek zawierających likopen; dawki dobowe odpowiednio: 30, 70 i 30 mg) versus placebo na stężenie markerów resorpcji i kościotworzenia w surowicy krwi, całkowitą zdolność antyoksydacyjną oraz na stopień utlenienia białek i lipidów u 60 kobiet po menopauzie (w wieku 50-60 lat) w randomizowanych kontrolowanych badaniach [29]. Wykazano, że spożywanie likopenu (do analizy połączono wszystkie grupy kobiet stosujących suplementację likopenu) powodowało zmniejszenie poziomu badanego markera resorpcji kości (NTx) i nie wpływało na poziom fosfatazy zasadowej. Ponadto potwierdzono antyoksydacyjne właściwości likopenu [29].

Ukazała się także praca innej grupy badawczej [57], której autorzy stwierdzili, że 90-dniowe stosowanie przetworów pomidorowych (12 mg likopenu dziennie) u 60 pacjentów z osteoporozą o różnej etiologii (w wieku 40-60 lat), wiązało się z bardzo małym, lecz istotnym, zmniejszeniem aktywności fosfatazy zasadowej, a także ze wzrostem poziomu wapnia w surowicy krwi. Nie wykazano istotnej zależności między stosowaniem likopenu a stężeniem fosforu w surowicy krwi [57].

Wykazano, że ewentualne ograniczenie ryzyka rozwoju osteoporozy w wyniku spożywania likopenu może być w znacznej mierze uzależnione od czynników genetycznych. Badano wpływ polimorfizmu genu paraoksonazy 1 (172T→A lub 584A→G) na zmiany poziomu markerów obrotu kostnego i parametry stresu oksydacyjnego pod wpływem spożycia likopenu z dietą [28]. Paraoksonaza 1 (PON1) jest enzymem z grupy hydrolaz występującym w lipoproteinach o dużej gęstości (HDL), przyczyniającym się do ich antyoksydacyjnego działania, hamującym utlenienie lipoprotein i umożliwiającym rozkład nadtlenków lipidowych [28,56]. W badaniach wykorzystano próbki krwi 107 kobiet w wieku 25-70 lat [28]. Wykazano znaczącą ujemną korelację między stężeniem likopenu w surowicy i poziomem markera resorpcji kości (NTx) dla uczestniczek badania o genotypie 172TT. Wykazano istotne interakcje między stężeniem likopenu w surowicy a poszczególnymi genotypami 172T→A lub 584A→G w zakresie wpływu odpowiednio na poziom NTx i fosfatazy zasadowej [28]. Wskazuje to, że u niektórych osób działanie dużych dawek likopenu na układ kostny może nie być korzystne.

Podsumowując, wyniki badań epidemiologicznych i klinicznych, chociaż nie w pełni jednoznaczne, sugerują korzystne działanie likopenu na układ kostny.

UWAGI KOŃCOWE

Teoretyczne przesłanki oraz wyniki nielicznych badań eksperymentalnych przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo* wskazują na możliwość korzystnego działania likopenu na układ kostny. Konieczne jest kontynuowanie tych badań w celu dokładnego poznania mechanizmu działania likopenu. Kliniczne i epidemiologiczne badania dotychczas przeprowadzone u ludzi miały bardzo ograniczony zakres. Badania kliniczne dotyczyły jedynie wpływu krótkotrwałego stosowania likopenu na wybrane biochemiczne markery metabolizmu kostnego; badania te wykazały korzystne działanie likopenu, sugerujące hamowanie resorpcji kości. Badania epidemiologiczne na ogół dotyczyły wpływu likopenu na gęstość mineralną kości i w większości obejmowały stosunkowo nieliczne grupy osób. Najważniejszym kryterium oceny skuteczności postępowania w profilaktyce i leczeniu osteoporozy jest wpływ na ryzyko złamań kości; jedyne dotychczasowe badanie likopenu w tym zakresie wskazało na zmniejszenie ryzyka złamań związane z jego wyższym poziomem spożycia. W szacowaniu ryzyka złamań u indywidualnych pacjentów ważną rolę odgrywa wynik pomiaru gęstości mineralnej kości; wyniki badań populacyjnych nie dostarczyły przekonujących danych, jednoznacznie określających występowanie lub brak działania likopenu na ten parametr.

Podsumowując, spożywanie produktów żywnościowych zawierających likopen może się wiązać z korzystnym oddziaływaniem na układ kostny. Działanie likopenu na układ kostny wymaga jednak lepszego udokumentowania. Rozważając możliwość profilaktycznego sto-

sowania odpowiednich składników pokarmowych, należy brać pod uwagę ich dostępność i poziom spożycia w danej populacji. Spożycie likopenu w Polsce jest stosunkowo wysokie. Wydaje się, że dodatkowe

stosowanie likopenu, szczególnie w postaci suplementów diety w celu profilaktyki osteoporozy nie znajduje uzasadnienia w świetle przedstawionych w niniejszej pracy wyników badań.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Almeida M.: Aging mechanisms in bone. *Bonekey Rep.*, 2012; 1: 102
- [2] Bayramoglu A., Bayramoglu G., Senturk H.: Lycopene partially reverses symptoms of diabetes in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J. Med. Food*, 2013; 16: 128-132
- [3] Belter A., Giel-Pietraszuk M., Oziewicz S., Chomczyński P., Barciszewski J.: Likopen - występowanie, właściwości oraz potencjalne zastosowanie. *Postępy Biochem.*, 2011; 57: 372-380
- [4] Blanquet-Diot S., Soufi M., Rambeau M., Rock E., Alric M.: Digestive stability of xanthophylls exceeds that of carotenes as studied in a dynamic *in vitro* gastrointestinal system. *J. Nutr.*, 2009; 139: 876-883
- [5] Böhm V.: Lycopene and heart health. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2012; 56: 296-303
- [6] Böhm V., Puspitasari-Nienaber N.L., Ferruzzi M.G., Schwartz S.J.: Trolox equivalent antioxidant capacity of different geometrical isomers of α -carotene, β -carotene, lycopene, and zeaxanthin. *J. Agric. Food Chem.*, 2002; 50: 221-226
- [7] Boileau T.W., Boileau A.C., Erdman J.W.Jr.: Bioavailability of all-trans and cis-isomers of lycopene. *Exp. Biol. Med.*, 2002; 227: 914-919
- [8] Bronkowska M., Biernat J.: Ocena spożycia likopenu w całodziennych racjach pokarmowych kobiet z Dolnego Śląska. *Rocz. Państw. Zakł. Hig.*, 2009; 60: 31-34
- [9] Canalis E., Mazziotti G., Giustina A., Bilezikian J.P.: Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos. Int.*, 2007; 18: 1319-1328
- [10] Chen J., Song Y., Zhang L.: Lycopene/tomato consumption and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 2013; 59: 213-223
- [11] Elefteriou F.: Regulation of bone remodeling by the central and peripheral nervous system. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2008; 473: 231-236
- [12] Ford N.A., Erdman J.W.Jr.: Are lycopene metabolites metabolically active? *Acta Biochim. Pol.*, 2012; 59: 1-4
- [13] Giovannetti M., Avio L., Barale R., Ceccarelli N., Cristofani R., Iezzi A., Mignolli F., Picciarelli P., Pinto B., Reali D., Sbrana C., Scarpato R.: Nutraceutical value and safety of tomato fruits produced by mycorrhizal plants. *Br. J. Nutr.*, 2012; 107: 242-251
- [14] Gryszczyńska A., Gryszczyńska B., Opala B.: Karotenoidy. Naturalne źródła, biosynteza, wpływ na organizm ludzki. *Post. Fitoter.*, 2011; 2: 127-143
- [15] Hamułka J., Wawrzyniak A., Sulich A.: Ocena spożycia β -karotenu, likopenu i luteiny w wybranej grupie osób dorosłych. *Rocz. Państw. Zakł. Hig.*, 2012; 63: 179-185
- [16] Hirsch K., Atzman A., Danilenko M., Levy J., Sharoni Y.: Lycopene and other carotenoids inhibit estrogenic activity of 17β -estradiol and genistein in cancer cells. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2007; 104: 221-230
- [17] Holzapfel N.P., Holzapfel B.M., Champ S., Feldthusen J., Clements J., Huttmacher D.W.: The potential role of lycopene for the prevention and therapy of prostate cancer: from molecular mechanisms to clinical evidence. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013; 14: 14620-14646
- [18] Iimura Y., Agata U., Takeda S., Kobayashi Y., Yoshida S., Ezawa I., Omi N.: Lycopene intake facilitates the increase of bone mineral density in growing female rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 2014; 60: 101-107
- [19] Ilic D., Forbes K.M., Hasset C.: Lycopene for the prevention of prostate cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011; 11: CD008007
- [20] Ishimi Y., Ohmura M., Wang X., Yamaguchi M., Ikegami S.: Inhibition by carotenoids and retinoic acid of osteoclast-like cell formation induced by bone-resorbing agents *in vitro*. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 1999; 27: 113-122
- [21] Janiec W., Folwarczna J., Kaczmarczyk-Sedlak I.: Leki wpływające na układ kostny. W: *Kompendium farmakologii*, red.: Janiec W., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010, 385-399
- [22] Kakutani Y., Aikawa Y., Ezawa I., Omi N.: The effects of lycopene intake and exercise on bone health in young female rats. *J. Int. Soc. Sports Nutr.*, 2011; 8 (Suppl. 1): P30
- [23] Kim L., Rao A.V., Rao L.G.: Lycopene II - effect on osteoblasts: the carotenoid lycopene stimulates cell proliferation and alkaline phosphatase activity of SaOS-2 cells. *J. Med. Food*, 2003; 6: 79-86
- [24] Kong K.W., Khoo H.E., Prasad K.N., Ismail A., Tan C.P., Rajab N.F.: Revealing the power of the natural red pigment lycopene. *Molecules*, 2010; 15: 959-987
- [25] Kulbacka J., Saczko J., Chwilkowska A.: Stres oksydacyjny w procesach uszkodzenia komórek. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2009; 27: 44-47
- [26] Kumar N.B., Besterman-Dahan K., Kang L., Pow-Sang J., Xu P., Allen K., Riccardi D., Krischer J.P.: Results of a randomized clinical trial of the action of several doses of lycopene in localized prostate cancer: administration prior to radical prostatectomy. *Clin. Med. Urol.*, 2008; 1: 1-14
- [27] Liang H., Yu F., Tong Z., Zeng W.: Lycopene effects on serum mineral elements and bone strength in rats. *Molecules*, 2012; 17: 7093-7102
- [28] Mackinnon E.S., El-Soheemy A., Rao A.V., Rao L.G.: Paraoxonase 1 polymorphisms 172T→A and 584A→G modify the association between serum concentrations of the antioxidant lycopene and bone turnover markers and oxidative stress parameters in women 25-70 years of age. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*, 2010; 3: 1-8
- [29] Mackinnon E.S., Rao A.V., Josse R.G., Rao L.G.: Supplementation with the antioxidant lycopene significantly decreases oxidative stress parameters and the bone resorption marker N-telopeptide of type I collagen in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.*, 2011; 22: 1091-1101
- [30] Mackinnon E.S., Rao A.V., Rao L.G.: Dietary restriction of lycopene for a period of one month resulted in significantly increased biomarkers of oxidative stress and bone resorption in postmenopausal women. *J. Nutr. Health Aging*, 2011; 15: 133-138
- [31] Maggio D., Polidori M.C., Barabani M., Tufi A., Ruggiero C., Cecchetti R., Aisa M.C., Stahl W., Cherubini A.: Low levels of carotenoids and retinol in involutional osteoporosis. *Bone*, 2006; 38: 244-248
- [32] Maiani G., Castón M.J., Catasta G., Toti E., Cambrodón I.G., Bysted A., Granado-Lorenzo F., Olmedilla-Alonso B., Knuthsen P., Valoti M., Böhm V., Mayer-Miebach E., Behnlian D., Schlemmer U.: Carotenoids: actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2009; 53 (Suppl. 2): S194-S218
- [33] Manolagas S.C.: From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr. Rev.*, 2010; 31: 266-300



- [34] Manolagas S.C., Parfitt A.M.: What old means to bone. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2010; 21: 369-374
- [35] Maoka T.: Carotenoids in marine animals. *Mar. Drugs*, 2011; 9: 278-293
- [36] Niedźwiecki T, Kuryszko J.J.: *Biologia kości*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007
- [37] Nieves J.W.: Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D. *Osteoporos. Int.*, 2013; 24: 771-786
- [38] Palozza P, Catalano A, Simone R, Cittadini A.: Lycopene as a guardian of redox signalling. *Acta Biochim. Pol.*, 2012; 59: 21-25
- [39] Palozza P, Parrone N, Catalano A, Simone R.: Tomato lycopene and inflammatory cascade: basic interactions and clinical implications. *Curr. Med. Chem.*, 2010; 17: 2547-2563
- [40] Pan M.H., Lai C.S., Tsai M.L., Wu J.C., Ho C.T.: Molecular mechanisms for anti-aging by natural dietary compounds. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2012; 56: 88-115
- [41] Park C.K., Ishimi Y., Ohmura M., Yamaguchi M., Ikegami S.: Vitamin A and carotenoids stimulate differentiation of mouse osteoblastic cells. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 1997; 43: 281-296
- [42] Raisz L.G.: Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 3318-3325
- [43] Rao A.V., Rao L.G.: Carotenoids and human health. *Pharmacol. Res.*, 2007; 55: 207-216
- [44] Rao L.G., Krishnadev N., Banasikowska K., Rao A.V.: Lycopene I - effect on osteoclasts: lycopene inhibits basal and parathyroid hormone-stimulated osteoclast formation and mineral resorption mediated by reactive oxygen species in rat bone marrow cultures. *J. Med. Food*, 2003; 6: 69-78
- [45] Rao L.G., Mackinnon E.S., Josse R.G., Murray T.M., Strauss A., Rao A.V.: Lycopene consumption decreases oxidative stress and bone resorption markers in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.*, 2007; 18: 109-115
- [46] Rao L.G., Rao A.V.: Oxidative stress and antioxidants in the risk of osteoporosis - role of the antioxidants lycopene and polyphenols. W: *Topics in Osteoporosis*, red.: Valdés-Flores M., InTech, 2013
- [47] Riccioni G., Mancini B., Di Ilio E., Bucciarelli T., D'Orazio N.: Protective effect of lycopene in cardiovascular disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2008; 12: 183-190
- [48] Ried K., Fakler P.: Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of intervention trials. *Maturitas*, 2011; 68: 299-310
- [49] Rivas A., Romero A., Mariscal-Arcas M., Monteagudo C., López G., Lorenzo M.L., Ocaña-Peinado F.M., Olea-Serrano F.: Association between dietary antioxidant quality score (DAQs) and bone mineral density in Spanish women. *Nutr. Hosp.*, 2012; 27: 1886-1893
- [50] Rochefort G.Y., Pallu S., Benhamou C.L.: Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporos. Int.*, 2010; 21: 1457-1469
- [51] Ross A.B., Vuong le T., Ruckle J., Synal H.A., Schulze-König T., Wertz K., Rumbeli R., Liberman R.G., Skipper P.L., Tannenbaum S.R., Bourgeois A., Guy P.A., Enslin M., Nielsen I.L., Kochhar S. i wsp.: Lycopene bioavailability and metabolism in humans: an accelerator mass spectrometry study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011; 93: 1263-1273
- [52] Sacco S.M., Horcajada M.N., Offord E.: Phytonutrients for bone health during ageing. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2013; 75: 697-707
- [53] Sahin K., Sahin N., Kucuk O.: Lycopene and chemotherapy toxicity. *Nutr. Cancer*, 2010; 62: 988-995
- [54] Sahni S., Hannan M., Blumberg J., Cupples L.A., Kiel D.P., Tucker K.L.: Inverse association of carotenoid intakes with 4-y change in bone mineral density in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009; 89: 416-424
- [55] Sahni S., Hannan M.T., Blumberg J., Cupples L.A., Kiel D.P., Tucker K.L.: Protective effect of total carotenoid and lycopene intake on the risk of hip fracture: a 17-year follow-up from the Framingham Osteoporosis Study. *J. Bone Miner. Res.*, 2009; 24: 1086-1094
- [56] Sapien-Raczowska B., Rabczyński M., Adamiec R.: Paraoksonaza – ważny enzym przemian lipidowych i potencjalny sprzymierzeniec w leczeniu przeciwmiażdżycowym. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2010; 29: 325-327
- [57] Sarkar P.D., Sahu A., Gupta T.: Assessment of alkaline phosphatase (bone specific) activity after lycopene supplementation in relation to antioxidant status in osteoporotic patients. *Int. J. Clin. Cases Invest.*, 2012; 4: 90-100
- [58] Shen C.L., von Bergen V., Chyu M.C., Jenkins M.R., Mo H., Chen C.H., Kwun I.S.: Fruits and dietary phytochemicals in bone protection. *Nutr. Res.*, 2012; 32: 897-910
- [59] Sporn M.B., Liby K.T.: Is lycopene an effective agent for preventing prostate cancer? *Cancer Prev. Res.*, 2013; 6: 384-386
- [60] Sugiura M., Nakamura M., Ogawa K., Ikoma Y., Yano M.: High serum carotenoids associated with lower risk for bone loss and osteoporosis in post-menopausal Japanese female subjects: prospective cohort study. *PLoS One*, 2012; 7: e52643
- [61] Veprik A., Khanin M., Linnewiel-Hermoni K., Danilenko M., Levy J., Sharoni Y.: Polyphenols, isothiocyanates, and carotenoid derivatives enhance estrogenic activity in bone cells but inhibit it in breast cancer cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2012; 303: E815-E824
- [62] Wang X.D.: Lycopene metabolism and its biological significance. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2012; 96: 1214S-1222S
- [63] Wattanapenpaiboon N., Lukito W., Wahlqvist M.L., Strauss B.J.: Dietary carotenoid intake as a predictor of bone mineral density. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 2003; 12: 467-473
- [64] Wolf R.L., Cauley J.A., Pettinger M., Jackson R., Lacroix A., Leboff M.S., Lewis C.E., Nevitt M.C., Simon J.A., Stone K.L., Wactawski-Wende J.: Lack of a relation between vitamin and mineral antioxidants and bone mineral density: results from the Women's Health Initiative. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005; 82: 581-588
- [65] Yamaguchi M., Uchiyama S.: Effect of carotenoid on calcium content and alkaline phosphatase activity in rat femoral tissues *in vitro*: the unique anabolic effect of β -cryptoxanthin. *Biol. Pharm. Bull.*, 2003; 26: 1188-1191
- [66] Yang X.Z., Ji C.J., Wang D.C., Chen X.L.: Antiosteoporotic activity of lycopene in mature ovariectomized rats. *Chinese J. Tissue Eng. Res.*, 2012; 16: 2750-2756
- [67] Yang Z., Zhang Z., Penniston K.L., Binkley N., Tanumihardjo S.A.: Serum carotenoid concentrations in postmenopausal women from the United States with and without osteoporosis. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2008; 78: 105-111
- [68] Zhang H., Chen X., Wang D., Zheng X., Chen Z.: The effect of lycopene on osteoblasts which have incurred oxidative stress. *Chinese J. Osteoporosis*, 2007; 13: 86-90 (streszczenie angielskie)

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.