

Shrnutí výsledků klinické studie přírodního extraktu červeného jetele při léčbě klimakterických potíží.

F. Stonek, M. Sator, D. Gruber, M. Metka, J. C. Huber:
Univerzitní klinika ve Vídni (AKH)

Extrakt z červeného jetele - nové klinické objevy

Hledání alternativ konvenční hormonální substituční léčby klimakterických potíží nadále pokračuje. V současnosti se věnuje větší pozornost červenému jeteli, dříve podceňované luční rostlině.

Výzkumný tým v čele s profesorem J. C. Huberem nyní poskytl zajímavé údaje z klinické studie účinnosti **extraktu z červeného jetele (RCE 40** - extrakt se 40mg isoflavonů). Při experimentální studii na univerzitní klinice ve Vídni (AKH), kdy ani subjekty ani experimentátoři neznali složení testu¹, pacientky po menopauze pociťovaly značné úlevy od potíží ve srovnání s těmi ženami, které dostávaly placebo. Pacientky dostávaly buď **40mg isoflavonů z RCE 40** nebo placebo; jejich klimakterické potíže byly hodnoceny před a po tříměsíčním období léčby. U pacientek, které užívaly extrakt z červeného jetele, byly klimakterické potíže značně menší a zároveň došlo ke zlepšení kvality života pacientky (diagram 1).

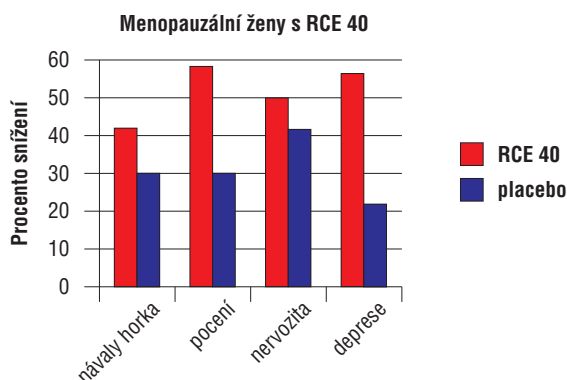


Diagram 1: Snížení klimakterických potíží při užívání **RCE 40** ve srovnání s placebem

Během studie měly ženy popsat také svůj celkový zdravotní stav. 84% žen uvedlo, že cítily jasné zlepšení celkového pocitu zdraví kvůli snížení klimakterických potíží, pouze 14% žen nezaznamenalo žádnou změnu těchto příznaků (diagram 2).

86% pacientek, které dříve užívaly HRT, bylo spokojeno s novou léčbou **RCE 40** (diagram 3); pacientek, které nikdy nebyly léčeny hormonálně a které byly s léčbou spokojeny, bylo 79% (diagram 4).

...84% žen, které užívaly **40mg isoflavonů**, pociťovalo značné snížení klimakterických potíží...

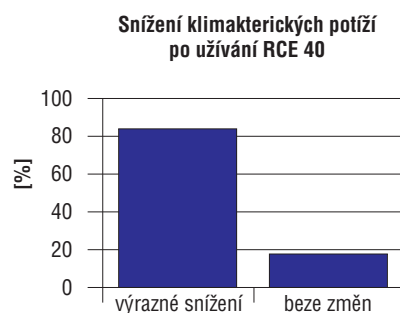


Diagram 2: Snížení klimakterických potíží mezi ženami, které užívaly **RCE 40**

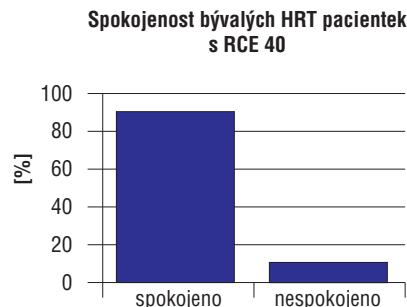


Diagram 3: Spokojenost pacientek, které užívaly **RCE 40** jako náhradu za HRT

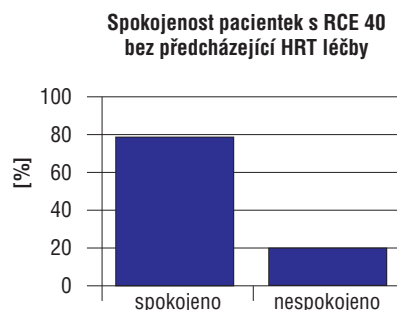


Diagram 4: Spokojenost pacientek užívajících **RCE 40** bez jakékoli předcházející léčby

Poněkud vyšší stupeň příznivého přijetí léčby **RCE 40** u tzv. HRT patientek ve srovnání s pacientkami, které byly léčeny **RCE 40** poprvé, je zřejmý. Na stupnici od 1 (velmi dobré) do 5 (velmi špatné) tzv. HRT pacientky ohodnotily **RCE 40** stupněm 1,9, kdežto pacientky, které byly léčeny **RCE 40** poprvé, ohodnotily stupněm 2,6 (diagram 5).

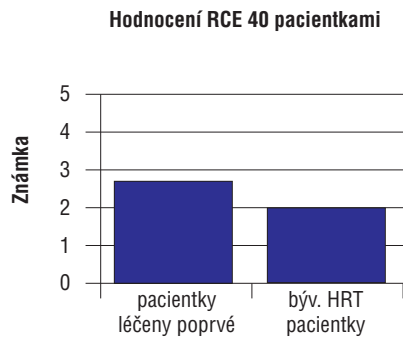


Diagram 5: Hodnocení **RCE 40** všemi pacientkami (1=velmi dobré, 2=dobré, 3=přiměřené, 4=špatné, 5=velmi špatné)

Na otázku, zda by pacientky užívající **RCE 40** doporučily tuto léčbu, 80% respondentek odpovědělo ano (diagram 6). **RCE 40** (extrakt z červeného jetele) je jak *in vivo*, tak *in vitro* účinnější než výrobky na bázi sóji, protože je bohatší na isoflavony. **RCE 40** obsahuje širokou škálu účinných fytoestrogenů s vynikajícím stupněm biologické dostupnosti.

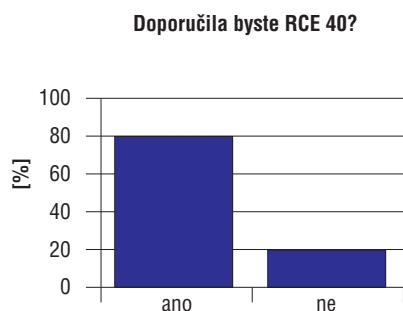


Diagram 6: 80% dotazovaných patientek uvedlo, že by **extrakt z červeného jetele** doporučily.

Jak fungují isoflavony?

Trpí-li pacientka menopauzálními potížemi (návaly horka, pocení atd.) nebo jsou v pozadí následné postmenopauzální nemoci, jako je osteoporóza nebo kardiovaskulární onemocnění, lze doporučit **RCE 40** (extrakt z červeného jetele) jako rozumnou přírodní alternativu k tradiční léčbě HRT. Isoflavony vykazují selektivní účinky² na cévní systém a kosti při současném kanceroprotektivním účinku na prsa a dělohu.

Isoflavony jsou strukturálně podobné ženskému pohlavnímu hormonu estrogeneru⁴. Selektivně se vážou na estrogenové receptory (ER)⁵ a tam rozvíjejí jak estrogenní, tak antiestrogenní účinky⁶. Distribuce alfa-ER a beta-ER se v ženském organismu liší podle tkání. Alfa-ER se nacházejí převážně v prsní a děložní tkáni, kdežto beta-ER se vyskytují hlavně v kardiovaskulárním systému a kostech (diagram 7).

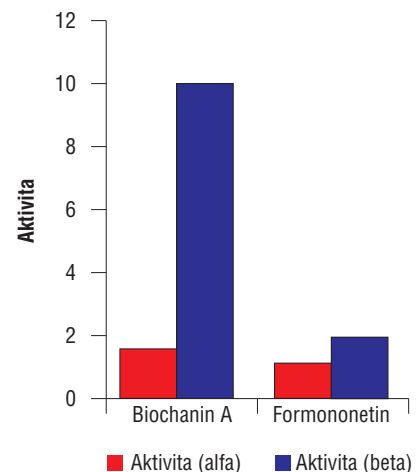
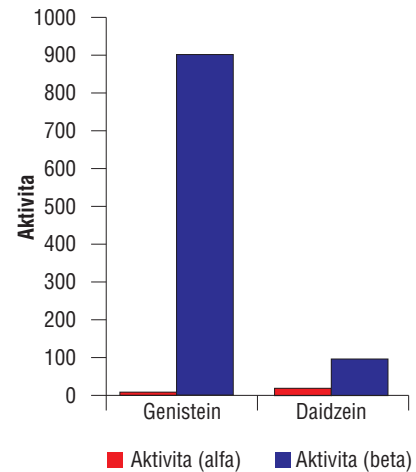


Diagram 7: Účinek různých isoflavonů v **RCE 40** na alfa- a beta-ER

Fytoestrogeny speciálního extraktu červeného jetele (**RCE 40**) mají sklon vázat se selektivně 25 krát více k beta-ER než k alfa-ER, proto se také označují jako přírodní modulátory selektivního estrogenního receptoru SERM (diagram 8).

...selektivní účinek na beta receptory estrogeneru (β-ER) v tkáních jako jsou cévy a kosti...

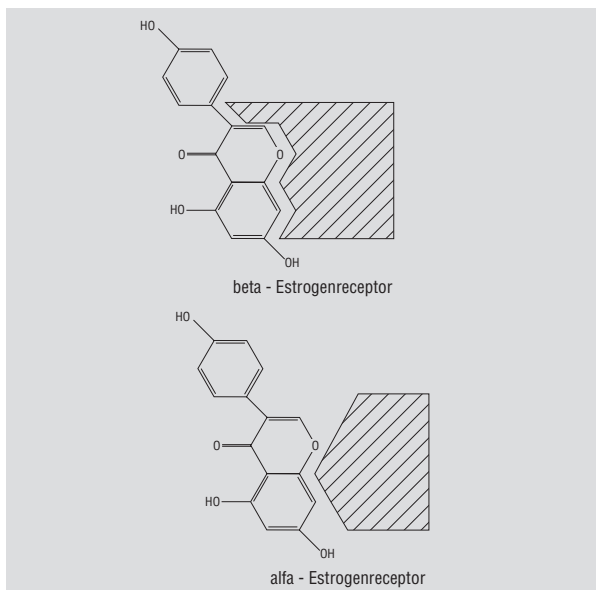


Diagram 8: Selektivní účinek genisteinu na receptory estrogenu (alfa- a beta-ER)

Zajímavými se v této souvislosti jeví epidemiologické údaje z Asie, které ukazují, že výskyt různých forem rakoviny stejně tak jako menopauzálních a postmenopauzálních symptomů je menší při stravě bohaté na fytoestrogeny než při stravě západního typu³ (diagram 9).

To by mohlo mít příčinnou souvislost s tím, že isoflavony inhibují tyrozinkinázy a DNA-topoisomerázy a tak rozvíjejí kanceroprotektivní vlastnosti. Dále dochází k antioxidantním účinkům a tím k prodloužené apoptóze a též k indukci kataláz a superoxid-dismutáz jako lapačů radikálů.

Tyto údaje podtrhují již poznané antikancerogenní vlastnosti isoflavonů.

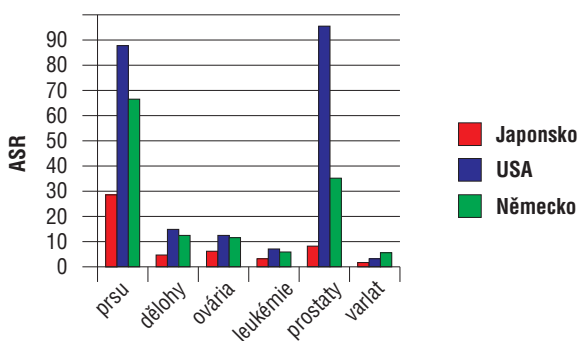


Diagram 9: Výskyt stupně rakoviny v zemích se stravou bohatou na fytoestrogeny (Japonsko) a chudou na fytoestrogeny (USA)

Při užívání isoflavonů se také zřetelně zlepšuje profil lipidů. Hladina LDL cholesterolu klesá o 30 až 40%. Hladina HDL cholesterolu se zvyšuje asi

o 15%⁹ (diagram 10). Lipidy, zvláště pak LDL cholesterol, jsou známými původci aterosklerózy, proto dlouhodobé užívání isoflavonů může mít antiaterosklerotické účinky. Isoflavony by proto mohly být užívány k prevenci aterosklerózy, srdečního infarktu či hypertenze.

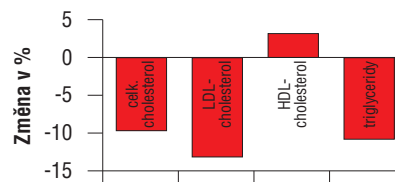


Diagram 10: Změny v profilech lipidů při užívání isoflavonů

...při selektivním snížení lipidů v séru, zvláště LDL cholesterolu, se dosáhne dlouhodobého antiaterosklerotického účinku ...

Kde jsou obsaženy isoflavony?

Isoflavony se nacházejí v sóje, čočce nebo lnu, ale také v červeném jeteli, avšak v různých koncentracích a s proměnlivým účinkem. Pokud srovnáme sklon isoflavonů obsažených ve výše uvedených produktech vázat se na estrogení receptory, ukazuje se, že ty z červeného jetele jsou 50 krát účinnější než srovnatelné množství v sóji.

...isoflavony z RCE 40 mají 50 krát vyšší afinitu k estrogením receptorům než podobné přípravky ze sóji...

V červeném jeteli se vyskytují hlavně 4 různé isoflavony (genistein, daidzein, biochanin A, formononetin). Biochanin A a formononetin představují methylované předstupy, které jsou metabolizovány na genistein a daidzein. Červený jetel tak obsahuje široké spektrum aktivních isoflavonů. Nedávné výzkumy s extrakty z červeného jetele ukázaly, že jejich aktivita k beta-receptoru je mnohem vyšší než k alfa-receptoru. Navíc souhrn těchto specifických aktivit jednotlivých isoflavonů je nižší než aktivita celkového extraktu. Toto pozorování podporuje hypotézu, že se na účinku podílejí další, dosud neidentifikované obsahové látky¹⁰.

...RCE 40 obsahuje široké spektrum isoflavonů pro tělo ženy dobře dostupných...

RCE 40 - extrakt z červeného jetele připravený speciálně vyvinutou extrakční metodou obsahuje nejen vyšší koncentraci isoflavonů než sója, ale i biologická dostupnost je značně vyšší. Isoflavony v sóji jsou vázány na proteiny a tuky a musí být nejprve hydrolyzovány ve střevě. Speciální výběr druhů **červeného jetele** a vylepšené extrakční metody mohou dále zvýšit biologickou dostupnost isoflavonů.

Shrnutí

- **extrakt z červeného jetele (RCE 40)** se získává z přírodních, geneticky nezměněných rostlin
- **RCE 40** obsahuje 4 důležité isoflavony - genistein, daidzein, biochanin A a formononetin
- **RCE 40** vykazuje signifikantně vyšší afinitu k estrogením beta-receptorům než k alfa-receptorům, **RCE 40** je proto označován přírodním SERM
- zdá se, že isoflavony v **RCE 40** mají pozitivní účinek na hustotu kostí, zlepšují profil lipidů a snižují tak riziko kardiovaskulárních chorob
- jeví se, že isoflavony v **RCE 40** mají kanceroprotektivní vlastnosti
- více než 80% pacientek bylo s **RCE 40** spokojeno a doporučily by jej ostatním
- vlivem užívání **RCE 40** se značně snižují klimakterické potíže, jako jsou návaly horka, zvýšená potivost atd.
- **RCE 40 jasně snižuje příznaky** jak u dřívějších HRT pacientek tak u pacientek, které neprodělaly žádnou předcházející léčbu

Zdrojový materiál - reference

- ¹ F. Stonek, H. Lass, M. Sator, D. Gruber, M. Metka, J.C. Huber. Comparative double-blind, cross-over study of efficacy of red clover extract (RCE 40) x placebo in the treatment of menopausal symptoms. University Clinic of Vienna, Dep. of Gynecological Endocrinology and Reproductive medicine, AKH, Vienna, Austria
- ² G.G.J.M. Kuiper, J.G. Lemmen, B. Carlsson, J.C. Corton, S.H. Safe, P. T. van der Saag, B. vander Burg, J.A. Gustafsson, Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with the estrogen receptor β , *Endocrinology*, 1998, 139(10), 4252-4263.
- ³ H. Adlercreutz, S. Gorbach, B. Goldin, Dietary phyto-estrogens and the menopause in Japan, *Lancet*, 1992, 339, 1233.
- ⁴ K.D.R. Setchell, H. Adlercreutz, Mammalian lignans and phytoestrogens. Recent studies on their formation, metabolism and biological role in health and disease. In I. Rowland (ed.), *Role of the gut flora in toxicity and cancer*, London: Academic Press, 1988, 315-345.
- ⁵ D.A. Shutt, R.I. Cox, Steroid and phytoestrogen binding to sheep uterine receptors in vitro, *Endocrinology*, 1972, 52, 299-310.
- ⁶ H. Adlercreutz, B.R. Goldin, S.L. Gorbach, K.A.V. Höckerstedt, S. Watanabe, Soybean phytoestrogens intake and cancer risk, *J. Nutr.* 1995, 125, 757-705.
- ⁷ T.R. Burke, Protein-tyrosin kinase inhibitors, *Drugs Future*, 1992, 17, 119-131.
- ⁸ H. Wie, R. Bowen, Q. Cai, S. Barnes, Y. Wang, Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein, *Proc Soc Exp Biol Med* 1995, 208(1), 124-130.
- ⁹ M.S. Anthony, T.B. Clarkson, C.L. Hughes, T.M. Morgan, G.L. Burke, Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys, *J. Nutr.* 1996, 126, 43-50.
- ¹⁰ E. Dornstauder, I. Unterrieder, L. Krenn, W. Kubelka, A. Jungbauer, Estrogenic activity of a standardized red clover extract (RCE 40) intended for large scale use in hormone replacement therapy, abstract at the 14th International Symposium of the *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2000.

Reakce na Vaše podněty:

Naše redakce se setkala s celou řadou dotazů odborníků z České republiky na téma isoflavony z Červeného jetele (menoflavon) a mastopatie, popřípadě obecně karcinomy prsních a děložních tkání. Za čtenáře časopisu *Klimakterická medicína* jsme si tedy vyžádali stanovisko výrobce přípravku menoflavon - firmy melbrosin international ve Vídni.

menoflavon a mastopatie – překlad odpovědi

Extrakt z Červeného jetele, který je použit pro výrobu přípravku menoflavon obsahuje různé isoflavony (genistein, daidzein, biochanin A a formononetin). Tyto „fytoestrogeny“ mají účinky podobné klasické hormonální substituci, nicméně bez nežádoucích vedlejších účinků. Afinita isoflavonů k beta-estrogením receptorům je mnohokrát vyšší než k alfa-estrogením receptorům (odpovídá to selektivním modulátorům estrogenního receptoru – SERM). Oproti konvenční hormonální substituční terapii nevykazují preparáty obsahující fytoestrogeny žádné účinky, který by podporovaly či snad aktivovaly růst tkání prsu a dělohy. Nevstupují proto ani do průběhu nemoci existující endometriózy či mastopatie. Hypoteticky můžeme snad i hovořit o ochranném účinku, protože jsou příznaky pro to, že isoflavony mají na alfa-estrogení receptory lehce blokujiící účinek, to znamená, že se snižuje vliv tělu vlastních estrogenů na citlivá místa, jako je tkáň děložní sliznice (rovněž endometrióza) nebo tkáň prsní žlázy. Na otázku, zda by mělo dojít k širšímu nasazení menoflavonu při léčbě mastopatie ještě odpověď očekáváme, je k tomu nutné mít výsledky a další klinické zkušenosti.

Podepsán *Dr. Markus Lipovac*

Přeložil Radek Vašíček pod odbornou garancí Doc. MUDr. Josefa Donáta, DrSc.
(Originál prohlášení je k nahlédnutí v redakci.)