

Isoflavony - perspektivy léčby a prevence

Možnosti terapie menopauzálních symptomů estrogenního deficitu se stále rozšiřují s tím, jak přibývají různé aplikační formy i nízkodávkové režimy HRT. Klimakterická medicína v této léčbě používá nejen klasickou hormonální substituci, ale nověji i alternativní metody. Možnosti nehormonální léčby vítá i určité procento žen, které se s aplikací hormonů nezotožňují, stejně jako ty pacientky, pro které z různých důvodů představují hormony kontraindikací.

V alternaci k hormonům v současnosti vyhrávají isoflavony, které se jeví jako klinicky neúčinnější. Postupně jsou odhalovány jejich další příznivé účinky, které lze shrnout do termínu "well-being". Isoflavony byly vždy součástí lidské potravy, avšak jejich hladina v krevní plasmě mohla být detekována až v roce 1980. Před tímto datem vyvolávaly isoflavony a jejich aktivní metabolity jen okrajovou vědeckou a medicínskou pozornost.

Příznivou roli isoflavonů v léčbě klimakterického vegetativního syndromu odhalila až pozorování, že incidence menopauzálních symptomů, kardiovaskulárních chorob, hormonálně dependentních nádorů a osteoporózy je signifikantně nižší u asijských žen než u žen se "západním stylem života". Dieta asijských žen obsahuje vyšší koncentraci isoflavonů, které jsou spojovány se zdravotními benefity. Čtyři hlavní isoflavony: biochanin A, formononetin, genistein a daidzein, obsažené v extraktu z červeného jetele mají významnou estrogenní aktivitu i další nehormonální kladné biologické účinky. Zatímco sója obsahuje jen dva isoflavony, červený jetel má všechny čtyři.

Fytoestrogeny, získávané z různých potravních zdrojů, mají estrogenní a antiestrogenní efekt na metabolismus v závislosti na mnohých faktorech, zahrnujících jejich koncentraci v potravě, hladinu endogenních estrogenů a individuální charakteristiku jako je pohlaví a hormonální stav menopauzy.

Fytoestrogeny jsou chemicky rozlišeny na **fenolové** (všechna zelenina, ovoce, cereálie), které představují hlavní typ fytoestrogenů v lidské potravě, **steroidní** (estradiol a estron jsou přítomny ve velkém počtu rostlin ve velmi nízké koncentraci - jablka, datle, granátová jablka), **saponinové** (jsou nacházeny v mnoha rostlinách ve velmi nízkých koncentracích) a **terpenoidové** (obsahují je některé rostliny, které však nejsou součástí lidské stravy).

Fenolové fytoestrogeny mají chemickou strukturu podobnou steroidním estrogenům. To jim umožňuje přímou interakci s humánními estrogenními receptory (ER), které jsou přítomny ve všech lidských buňkách. Nefenolové fytoestrogeny přispívají k celkovému estrogennímu efektu stravy, ale jejich estrogenní síla je ve srovnání s fenolovými fytoestrogeny velmi nízká. Fenolové fytoestrogeny jsou zástupcem široké rodiny **flavonoidů**. Má se za to, že flavonoidy působí jako přírodní fungicidy, detergenty proti hmyzu, jako regulátory rostlinných hormonů a UV protektory. Všechny flavonoidy mají jednoduchou fenolovou strukturu, podobnou jako estrogeny a kortikosteroidy. Chemické variace jejich struktury dělí flavonoidy do sedmi skupin na isoflavony, kumestran, flavony, flavonoly, flavanony, lignany a chalkony.

Ze všech flavonoidů jsou nejvíce prostudovány **isoflavony**, kterých bylo identifikováno již více než 1000. Avšak pouze u čtyř z nich byla zjištěna signifikantní biologická estrogenní aktivita. Jde o **biochanin A**, **formononetin**, **genistein** a **daidzein**. Estrogenní aktivita isoflavonů je relativně slabá, asi tisíckrát menší než u 17-beta estradiolu. Avšak plasmatická hladina aktivních metabolitů isoflavonů může být i tisíckrát vyšší než postmenopauzální hladina endogenních estrogenů.

Před menopauzou, kdy je hladina endogenního estrogenu vysoká, mohou isoflavony uplatnit antiestrogenní aktivitu kompetitivní inhibicí, zabraňující navázání estrogenu na receptor. V průběhu menopauzy a po ní mají isoflavony estrogenní efekt. Jejich dominantní aktivita se uplatňuje na beta-ER (mozek, kost a kardiovaskulární systém), zatímco aktivita na alfa-ER (prs a děloha) je velmi malá. Isoflavony nemají androgenní aktivitu a nevadí se na androgenní receptory.

Tabulka č.1

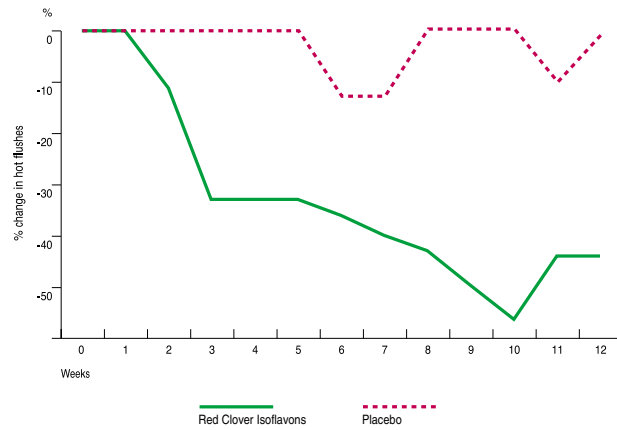
	Relativní vazebná afinita	
	alfa-ER	beta-ER
17 beta estradiol	100	100
-OH estron	2	0,2
5-androstendiol	1	7
4-OH-tamoxifen	257	232
raloxifen	69	16
genistein	4	87
daidzein	0,1	0,5

Příjem isoflavonů v potravě dobře koreluje s tíží klimakterických příznaků: čím méně isoflavonů v potravě, tím jsou obtíže větší (1,2):

Tabulka č.2

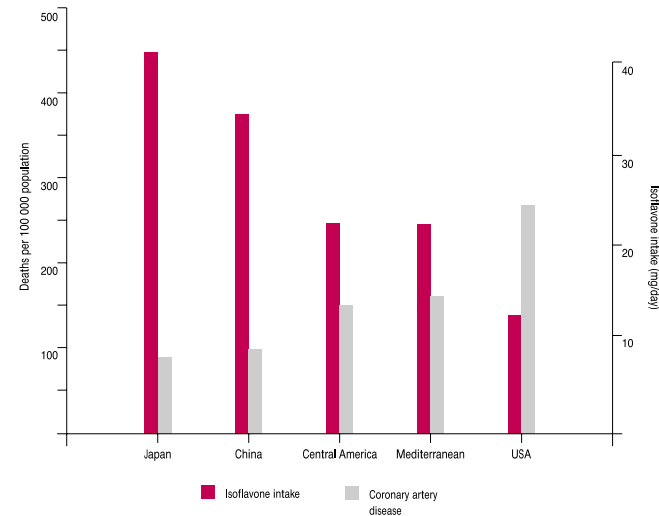
Procento žen s klim. syndromem	stát
85%	USA
70-80%	Evropa
57%	Malajsie
25%	Japonsko
18%	Čína
14%	Singapur

Je dobře známo, že dieta s nízkým obsahem tuku a vysokým podílem karbohydrátů (cereálie, ovoce a zelenina) je spojena s nižším rizikem chronických chorob. Epidemiologické studie prokázaly, že 40 mg isoflavonů denně je dostačujících pro likvidaci menopauzálních symptomů a zároveň je prospěšné celkovému zdraví.



Graf č.1 Změny v četnosti návalů horka po terapii isoflavony po 12 týdnech terapie

Jestliže endogenní estrogeny mají kardioprotektivní efekt (který se ztrácí až v době estrogenního deficitu), nabízí se, že i fytoestrogeny mají podobný efekt (3).



Graf č.2 Vztah mezi příjmem isoflavonů a úmrtností na koronární nemoc

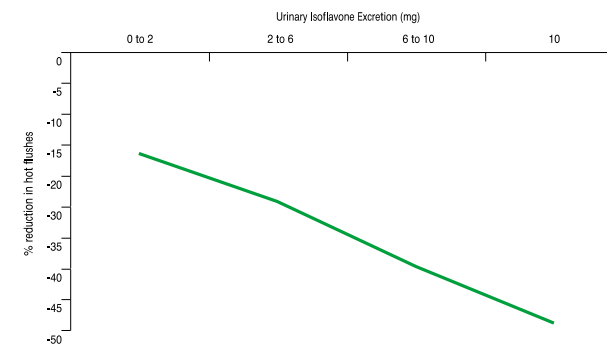
Další, právě prováděné výzkumy mají prokázat, že isoflavony snižují incidenci hormonálně dependentních nádorů. Studie na migrantech (týkala se přistěhovalců z oblasti s nízkým výskytem těchto nádorů do oblasti s vyšším výskytem) ukázala, že četnost těchto nádorů je více ovlivněna životními podmínkami, prostředím a změnou stravovacích návyků než genetickými faktory. Studie s měřením hladiny isoflavonů v moči dokázala, že incidence karcinomu prsu roste v závislosti na nízkém příjmu isoflavonů (4).

Tabulka č.3

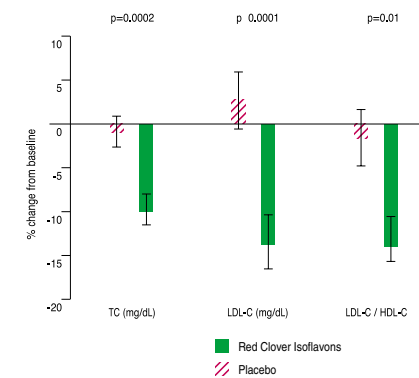
Incidence karcinomu prsu v různých populacích na 100.000 obyvatel:		
Vysoká incidence	více jak 70	USA, Švýcarsko, Nizozemí
Střední incidence	50-70	Kanada, Austrálie, Anglie
Nízká incidence	méně jak 50	Japonsko, Čína, Hongkong

Hlavním zdrojem isoflavonů v Asii je sója. Pokusy o pití většího množství sójového mléka v západní civilizaci ztroskotává díky vedlejším efektům - přibývání hmotnosti. Západní civilizace má však další handicap: častá konzumace alkoholu "vymývá" příznivé účinky isoflavonů. Zcela výjimečným zdrojem isoflavonů je červený jetel. Červený jetel je historicky stará rostlina, používaná jako léčivka v Evropě i v Orientě proti ekzému a psoriase, má i účinky spasmolytické a diuretické. Obsahuje všechny klinicky účinné isoflavony. Ty jsou extrahovány z jeho listků, přičemž květy obsahují isoflavonů jen velmi málo. Červený jetel je pěstován za přísných vegetačních podmínek, není geneticky modifikován. Má 10-20x vyšší hladinu isoflavonů než sója, která je druhým nejbohatším zdrojem. Červený jetel je dále jednou z mála rostlin, která obsahuje v extraktu všechny farmakologicky aktivní isoflavony. Navíc, a to se dnes jeví jako jedna z hlavních výhod červeného jetele, je to pro nás, Středoevropany, "tradiční" rostlina a náš organismus je mnohem lépe připraven na její "zpracování", než je tomu například u sóji. Isoflavony jsou totiž v sóji vázány na bílkoviny, což snižuje jejich využitelnost v našem organismu a nevýznamné není ani společenské hledisko, tedy že při trávení sóji dochází u mnoha jedinců k meteorismu.

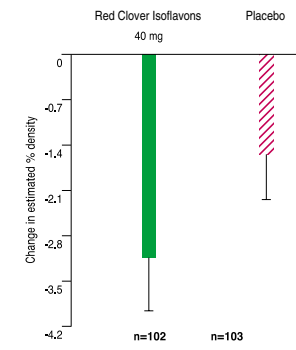
Zatímco biologické účinky daidzeinu a genisteinu byly díky sóji již dobře zdokumentovány, bylo nově objeveno, že biochanin A a formononetin mají další příznivé účinky. Biochanin A propůjčuje ochranný efekt cévám a kardiovaskulárnímu systému celkově cestou inhibice vaskulární remodelace. Spolu s genisteinem indukuje dilataci koronárních artérií (5). In vitro biochanin A inhibuje faktory pro růst karcinomu prostaty a prsu (6,7). Antikancerogenní aktivita biochaninu A je spatřována v jeho výjimečné schopnosti inhibovat aktivitu aromatázy a 5-alfa reduktázy (8). Formononetin má signifikantně zvyšovat proliferaci osteoblastů a chrání buňky před apoptózou (9). Právě **červený jetel** je tou rostlinou, která obsahuje všechny 4 výše zmíněné isoflavony. Klinické účinky isoflavonů z červeného jetele:



Graf č.3 Závislost četnosti návalů horka na močové exkreci isoflavonů



Graf č.4 Změny lipidogramu při léčbě isoflavony a placebem



Graf č.5 Změna denzity prsu po léčbě isoflavony a placebem (věk 56-65 let)

Máme-li našim pacientkám, které HRT odmítají či ji nemohou užívat, dát skutečně odbornou radu, je třeba je upozornit především na výhody terapie isoflavony z červeného jetele, protože:

- dobře ovlivňují vegetativní symptomy menopauzy a efekt se dostavuje v závislosti na tíži problémů již po 3-4 týdnech
- jejich podání není spojeno se zvýšeným rizikem karcinomu prsu (naopak byla získána data o tom, že populace s nízkým příjmem isoflavonů v potravě má zvýšené riziko. Mechanismus účinku isoflavonů včetně preference vazby na beta-ER podporuje jejich bezpečnost)
- nemají vedlejší účinky - jejich bezpečnostní profil je ekvivalentní placebu
- hematologické a biochemické parametry se v průběhu léčby proti startu nemění
- jejich podání není sdruženo s nepravidelným krvácením postmenopauzálních žen
- v průběhu léčby nedochází ke změnám výšky endometria
- nebyla zaznamenána zvýšená hmotnost uživatelék

V současné době probíhají mezinárodní klinické studie k objasnění zdravotních benefitů isoflavonů na funkci různých tkání (kost, arterie, mozek, oko, prs a děloha). Randomizované, placebem kontrolované studie jsou jižšeny etickými komisemi a probíhají na univerzitních klinikách. Jednou z posledních je experimentální studie: "Überprüfung der Ostrogenaktivitat (am alfa- bzw. beta-E-Rezeptor) mit Hilfe eines Zwei-Plasmid Hefetestsystems", kterou provedla Universität für Bodenkultur ve Vídni. Tato studie naměřila, že transaktivace 1 g extraktu z červeného jetele na beta-ER odpovídá účinku 85 mikrogramů 17-beta estradiolu, což je asi 20x více než u sóji. V budoucnu proto můžeme očekávat další příznivé zprávy o tom, že červený jetel je silným bojovníkem o "well-being". V České republice je ideální denní dávka 40 mg extraktu z červeného jetele obsažená v jedné tobolce preparátu **menoflavon**. Z osobní zkušenosti vím, že jedna tobolka denně postačuje k velmi dobré compliance a v tomto dávkování je též menoflavon cenově nejodstupnějším fungujícím preparátem.

MUDr. Marcela Burdová
Soukromá gyn. praxe, Praha 2

Literatura:

- Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorzi G, Zanotti L, Forini E, and De Aloyso D. The effect od dietary soy supplementation on hot flushes. Obstet. Gynecol. 1998, 91:6-11
- Barlow DH, Brockie JA, and Rees CM. Study of general practice consultations and menopausal problems. Oxford General Practitioners Menopause Study Group. BMJ 1991, 302(6771):274-6
- Knight DC, and Eden JA. Phytoestrogens - A short review, Maturitas 1995, 22:167-175
- Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, and Lopez D. Case control study of phytoestrogens and breast cancer. Lancet 1997, 350:972-990
- Figtree GA, Griffiths H, Lu YQ, Webb CM, MacLeod K, and Collins P. Plant-derived estrogens relax coronary arteries in vitro by a calcium antagonistic mechanism. J AmColl Cardiol 2000, 35(7):1977-85
- Peterson G and Barnes J. Genistein and biochanin A inhibit the growth of human prostate cancer cells but not epidermal growth factor tyrosine autophosphorylation. Prostat 1993, 22(4):335-45
- Peterson TG, Coward L, Kirk M, Falany, CN, and Barnes S. The role of metabolism in mammary epithelial cell growth inhibition by the isoflavones genistein and biochanin A. Carcinogenesis 1996, 17(9):1861-69
- Chae YH, Coffing SL, Cook VM, Ho DK, Cassady JM, and Baird WM. Effects of biochanin A on metabolism, DNA binding and mutagenicity of benzo(a)pyrene in mammalian cell cultures. Carcinogenesis 1991, 12(11):2001-6
- Muir MM, Sivagunathan S, Nowak G, and Mason RS. International Bone Meeting, November 2000, Hamilton Island, Australia