

Účinnost sóji, červeného jetele a ploštičnicku při potlačování symptomů spojených s menopauzou

C. Matthai, U.D. Rohr, M. Metka, J.C. Huber, M. Imhof - Univerzitní nemocnice Vídeň, oddělení gynekologické endokrinologie a reprodukční medicíny

Vyšlo v časopise GYNE v roce 2003

1. Úvod

Zdravotní rizika v počátku menopauzy jsou velká. Už 3-4 roky před poslední menstruací, v průměrném věku 51 let, mnoho žen trpí návaly horka, nespavostí a častými změnami nálady. V USA má osteoporóza za následek 1,5 milionu fraktur každý rok a asi 600.000 postmenopauzálních žen každoročně umírá na kardiovaskulární choroby. Estrogenní substituční terapie (ERT) může zmírňovat subjektivní potíže v postmenopauze, jako jsou návaly horka a nespavost. Nicméně ERT je kontraindikována u žen po rakovině prsu, děložního čípku či trombo-embolických nemocích, tedy asi u 10% všech žen. Mnoho žen má navíc obavu, že užíváním hormonální terapie se u nich zvýší riziko vzniku rakoviny prsu a že se u nich objeví vedlejší účinky jako napětí v prsou nebo nepravidelné krvácení.

To vysvětluje proč v posledních 10 letech tak vzrostl zájem o alternativní terapii léčby klimakterických potíží, a podle expertů ještě růst bude (1). I když klasická hormonální substituční terapie (HRT) přináší mnoha ženám úlevu, může mít i jistá rizika (2). Zejména pak po zveřejnění výsledků americké WHI studie (3), která odhalila, že starší postmenopauzální ženy s existujícími vaskulárními komplikacemi nemají z HRT prospěch bez rizika. Objevily se tak otázky, zda tzv. alternativní metody nejsou při porovnání s HRT bezpečnější a účinnější.

Již dávno byly rostliny a přípravky z nich známy jako látky pro léčbu klimakterických potíží (2). Epidemiologické práce ukazují, že izoflavony, skupina fytoestrogenů, které jsou užívány k potlačení pre a post menopauzálních symptomů, mohou, na rozdíl od konvenční HRT, snižovat riziko rakoviny prsu (4). Historicky viděno, tradiční rozdělení na farmakoterapii a fytoterapii jako alternativu není vyvážené. Univerzity Moderního Věku se v začátcích farmakoterapie soustředily na syntetické sloučeniny. V několika posledních letech však začal intenzivní výzkum fytoterapeutik, zejména pak užívaných v gynekologii (2). Zaměřuje se hlavně na to, které rostliny a jejich části mohou být bezpečně použity ke snižování klimakterických potíží. Zprávy a pozitivních výsledcích fytoterapie zřejmě již déle nemůžeme ignorovat, navíc klasická terapie není často tak účinná a bez vedlejších účinků jak se očekávalo. V některých případech je i fytoterapie je pro celý zdravotní systém levnější. Dnes se v gynekologii používá několik důležitých rostlin a jejich složek.

My bychom však chtěli diskutovat 3 typické zástupce, kteří jsou v léčbě klimakterických potíží asi nejpoužívanější: **ploštičník** (*Cimicifuga Racemosa* (5-10)), **izoflavony** získávané ze **sóji** (11,12) a **červeného jetele** (13-15). Všechny tři z tzv. fytoestrogenů jsou prověřeny moderními zařízeními a metodami potvrzující celou řadu již známých skutečností, které je staví do nového světla. Nejnověji se u těchto látek se objevily pro použití v gynekologii nové indikace. Gynekologové by o těchto indikacích měli vědět, nejen proto, aby je mohli účinně používat, ale i proto, aby mohli kvalifikovaně odpovídat svým pacientkám. Ženy totiž očekávají od života stále více, přičemž nechtějí snižovat kvalitu života, naopak chtějí být zdravější a aktivnější než jejich matky.

Proto si tato práce klade za cíl popsat vědecké výsledky spolupráce s botanickou a biotechnologickou fakultou naší univerzity na téma červený jetel.

Chtěli bychom se s jinými odborníky podělit o své výsledky a porovnat je s výsledky předních výzkumných pracovišť, které byly dosaženy se sójou a ploštičnickem. Naším cílem je poukázat na výhody a nevýhody při jejich užívání ženami.

2. Izoflavony ze sóji a z červeného jetele

Izoflavony jsou molekuly podobné estrogenům, které se vážou na estrogenní receptory (Obr. 1). Jsou nejlépe probádanými fytoestrogeny (14-16) (Obr. 2). V rostlinách účinkují jako antioxidanty, jako lapače volných radikálů (Obr. 3) (17). Přispívají k buněčné ochraně tím, že inhibují tvorbu superoxid anionů (18). Izoflavony jsou široce rozšířené skupiny látek, vyskytující se hlavně v květech, listích a plodech rostlin (14). I když jsou izoflavony nazývány fytoestrogeny, nejsou totožné s estradiolem, plní konstruktivní ochranu buněk aniž by vykazovaly schopnosti buněčné proliferace. K tomuto bodu se dostaneme později v diskusi. Izoflavony můžeme nazvat jako přírodní „anti-aging“ součásti rostlin, protože m.j. ochraňují samu rostlinu od ničivého agresivního slunečního záření. Dokazuje to fakt, že rostliny ve vysokých horách mají větší obsah izoflavonů (14). Extrakt z červeného jetele obsahující (izoflavonoidy, daidzein, genistein, formononetin, biochanin A) (Obr. 2) má díky vysokému obsahu polyfenolů vysoký potenciál lapat volné radikály (17) (Obr. 3).

Soja, pevná součást asijské stravy, obsahuje pouze daidzein a genistein, což bylo prokázáno již v roce 1931 (11). Obsah genisteinu a daidzeinu se může lišit podle oblasti pěstování a způsobu výroby. Asijská kuchyně je často fermentovaná, transformuje konjugované glykosidy na aktivní součásti. Protože sója obsahuje méně izoflavonových složek než červený jetel, mnoho z jejich vlastností, jako třeba antioxidační aktivita, byla v porovnání s červeným jetelem nižších (Obr. 3) (18) nebo úplně chyběla. Flavonoidy ukazují silnou estrogenní aktivitu (Obr. 4.) (18). Izoflavony z červeného jetele a sóji mají afinitu k androgennímu a progesteronovému receptoru (Obr. 5) (13), přičemž afinita k androgenovému receptoru je vyšší než k progesteronovému receptoru. (13). Ploštičník nemá afinitu ani k jednomu z těchto receptorů a působí jinými mechanismy. Androgenní a progesteronový receptor jsou důležité pro vylepšování nálady, proto užívání červeného jetele umožňuje lehké zlepšování nálady. V terapii rakoviny jsou používány inhibitory aromatázy, přičemž enzym aromatázy inhibuje lokální tvorbu rakovinného promotéra – estradiolu z testosteronu. Jak je možno vidět z Obr. 6, komerčně dostupný extrakt z červeného jetele vykazuje in vitro silné schopnosti inhibice aromatázy (17) (Obr. 6). Tato schopnost, potlačovat 17 β - estradiol ve specifických tukových tkáních, jako je např. prsní tkáň (ta je bohatá na aromatázu), by naznačovala silný antirakovinný účinek na tumory, jejichž růst závisí na přítomnosti 17 β - estradiolu. V průběhu poslední menopauzální konference ve Vídni ukázala skupina německých kliniků, že mast s lokální inhibicí aromatázy vyrobená z extraktu z červeného jetele může mít statisticky významný vliv na snížení metastáz u žen s pozitivně estrogeně závislou rakovinou prsu (20).

Genistein a biochanin A, jsou potentní, kompetitivní inhibitory 5- α -reduktázy, což může mít za následek snížení rakoviny prostaty (21).

Izoflavony, jako genistein, mají antikancerogenní schopnosti (22, 23). Červený jetel pravděpodobně indukuje apoptózu rakovinných buněk v buňkách prostaty (23), v pokusech na zvířatech (myši) (24) a na lidech (25). Genistein, daidzein a biochanin A inhibují in vitro růst T-47D a MCF-7 rakovinných buněk prsu. Genistein indikuje in vivo apoptózu rakovinných buněk prsu (27). Červený jetel nevykazuje stimulaci buněčného růstu v prsu (28). Zvýšení denzity prsní tkáně je považováno za zvýšení rizika rakoviny prsu, i když dodnes nejsou známy relevantní mechanismy. Estrogeny zvyšují denzitu prsní tkáně, anti-estrogeny ji snižují. Na 175 ženách s vysokou denzitou prsní tkáně byla provedena dvojité zaslepená studie, při níž se porovnávaly účinky přípravku z červeného jetele oproti placebo (29). Červený jetel vykazoval výrazné snížení napětí prsní tkáně (29). V současnosti nevíme zda je to díky antiestrogenním schopnostem, nebo schopnostem inhibice aromatázy, lokálně snižujícím 17 β - estradiol. Pravděpodobně se na tom podílejí obě schopnosti. Nicméně efekt červeného jetele na prsní tkáň by měl být potvrzen dlouhodobější studií.

Na druhou stranu, dlouhodobá epidemiologická zkoumání sóji ukazují, že užívání izoflavonů způsobuje menší výskyt rakoviny prsu (11).

Existence α -estradiolového receptoru (α -ER) a β -estradiolového receptoru (β -ER) je známa (Obr. 7). Izoflavony mají obecně mnohem vyšší afinitu k tzv. β -ER než k α -ER. α -ER najdeme hlavně v prsní a děložní tkáni (Obr. 7) (13,19). β -ER se nachází hlavně v kostech, v epitelu krevních kapilár (tedy v cévách), v prostatě a vyšších centrech CNS (Obr. 7). Na Obr. 8 vidíme, že všechny 4 flavonoidy mají vysokou afinitu k β -ER (13). Tento fakt by mohl vysvětlovat ochranný vliv červeného jetele na srdce a osteoporózu.

I když bylo 50 ženám podáváno po dobu 6 měsíců nejvyšší možné množství extraktu z červeného jetele, 85 mg denně, nepozorovali jsme žádné významné zvětšení endometria (26).

3. Ploštičník (*Cimicifuga racemosa*)

Cimicifuga racemosa – ploštičník, je původem ze severní Ameriky a byl po dlouhá léta používán indiány. Kořen býval léčivý a používal se jako expektorans, proti bolesti svalů, arthralgii a nervovým bolestem. Indiáni jej používali i na gynekologické nemoci a proti klimakterickým potížím. Byl používán rovněž v čínské medicíně.

V Evropě je *Cimicifuga* známá od 17. století. Od 40. tých let 20. století je pak extrakt z *Cimicifugy* používán k léčbě pre-menstruačních, dysmenorheyckých a klimakterických potíží. V 50. tých a 60. tých létech byl podroben různým studiím. Je používán hlavně pro snižování návalů horka a změnám nálady. Německá Comission E určila přípravkům z ploštičnicku ve své monografii následující indikaci: premenstruační syndrom, dysmenorhea a klimakterické potíže. Denní dávka je 40 mg drogy.

Složky ploštičnicku byly zkoumány jen velmi málo (32). V jedné studii je flavonoid formononetin identifikován jako účinná látka (34), v jiných ne (35). Ploštičník obsahuje fenolické sloučeniny a různé deriváty hydroxid-cinamate kyseliny (35). Je netoxický. Zejména Prof. Wuttke z Goettingenu dostal zvláštní ocenění za zkoumání použití ploštičnicku (5-8). Ačkoliv, jak je zmíněno výše, *Cimicifuga* nevykazuje přímý estrogenní účinek (Obr. 4) (8), je z farmakologických a experimentálních výsledků vyvozeno, že extrakt z ploštičnicku funguje jako estrogenní modulátor (8,18) a může být tedy nazýván jako SERM. Molekulu můžeme nazývat SERMem, pokud splňuje osm charakteristik estrogenu aniž by působila na děložní nebo prsní tkáň. Extrakt z ploštičnicku nemění hmotnost uteru ani nezpůsobuje zvýšení genetické exprese estrogenu, (8) ani exprese růstových faktorů uteru (5). Při tříměsíční klinické studii na 28 menopauzálních ženách (denní dávka 138 mg extraktu z ploštičnicku) s bazálním endometriem, nenaznačila vaginální sonografická analýza významný nárůst tloušťky endometria.

Nicméně výsledky, zda *Cimicifuga* vykazuje extrémně slabou vazební afinitu na estrogenní receptor nebo ne (34), jsou dosti nejasné. Poslední výsledky naznačují, že estrogenní afinita extraktu z ploštičnicku opravdu existuje (8) a že extrakt z *Cimicifugy* působí na D_2 -receptor (8). Zdá se, že tyto dopaminergické substance, které ještě nebyly identifikovány, mění amplitudu a frekvenci LH a FSH (Obr. 12). To by mohlo vysvětlovat snižování návalů horka změnou pulsního uvolňování FSH a LH (8). U červeného jetele zatím nebyl zkoumán vliv na změnu LSH a FH. Extrakt z ploštičnicku vykazuje rovněž schopnost pohlcovat volné radikály a tím projektivní účinek proti porušením DNA vyvolaným reaktivními molekulami kyslíku (36). U ploštičnicku zatím není známa jeho aktivita inhibice aromatázy ani 5- α -reduktázy, jako tomu je u červeného jetele. *Cimicifuga* má inhibující efekt na estrogenní receptor MCF-7 pozitivní řady rakovinných buněk prsu (37). Vzhledem k tomu, že tato řada buněk není velmi specifická, byly zde publikovány rozporuplné výsledky. Byl demonstrován pozitivní vliv ploštičnicku na růst kostí a aortu (5,6). Náš názor, že nevyvolává rakovinu prsu (39), by měl být potvrzen dlouhodobějšími studiemi.

4. Ochrana před osteoporózou

Nízký výskyt osteoporózy u asijské populace se přisuzuje konzumaci sóji, respektive izoflavonových přípravků (11). Jedna studie například zjistila, že skupina, která jedla chléb bohatý na sóju měla větší hustotu kostí než skupina, která jedla bílý chléb (11). Studie se sójovými prosukty, které se prováděly na amerických a západoevropských ženách ukazují, že krátkodobá konzumace sójových produktů, i když ve vysokých dávkách, nezvyšovala hustotu kostní hmoty (40). U sóji můžeme pozorovat vliv na prevenci osteoporózy jen po dlouhodobém užívání. Dvojitě zaslepená studie na 453 postmenopauzálních ženách, které užívaly po dobu dvou let syntetický izoflavonový přípravek Ipriflavon ukázala, že ženy, které užívaly verum neměly úbytek kostní hmoty, zatímco ženy užívající placebo měly úbytek kostní hmoty (v jedné studii 1,6 %, ve druhé studii 3,5%) (45). Metanalýzy stejně jako literatura nicméně jasně ukazují na to, že u zvířat i u lidí jsou pro dlouhodobou prevenci osteoporózy sójové izoflavony vhodné. Jedna z nejnovějších studií si dala za cíl zjistit, jaká dávka izoflavonů je pro prevenci osteoporózy postačující (44). Denní dávka do 2 mg izoflavonů na kilogram hmotnosti člověka je bezpečná dávka. Přesná dávka mající vliv na prevenci osteoporózy však zatím nemohla být stanovena (44).

Cimicifuga při experimentech na lidech ukazuje, že její vliv na hustota kostní hmoty je v porovnání se sójou vyšší (Obr. 12) (7).

Červený jetel má jasně ochranný účinek proti osteoporóze (31), protože kosti obsahují β -ER, kde mohou izoflavony působit. Tuto skutečnost by mohly potvrdit budoucí epidemiologické studie.

5. Návaly horka

Dlouhodobá konzumace sóji v asijských zemích je spojena se sníženým výskytem návalů horka (v Číně 17% všech žen, v Evropě až 80% všech žen) (11). U krátkodobých, dvojitě zaslepených studií prováděných v západních zemích, nicméně sója nepotvrdila svůj vliv na snížení návalů horka (12, 30). Například ze 149 pacientek s rakovinou prsu zařazených do crossover studie, které dostávaly sóju nebo placebo, pouze 33% preferovalo sóju, 37% preferovalo placebo a 31% žádnou z nich.

K nalezení odpovědi, zda jsou izoflavony z červeného jetele vhodné ke snižování návalů horka bylo provedeno několik studií. Některé ukázaly efekt (46-50), některé nikoliv (43). Negativní výsledky mohou být přisuzovány i na vrub porušení pravidel studie (47). Ve studii, kterou dělal Barber (47), se dokazuje, že hladina izoflavonů v moči odpovídala snižování návalů horka, ale výsledky mezi skupinou, která dostávala placebo a verum ne (Obr. 9): ženy v placebo skupině měly pravděpodobně takové potíže, že tajně užívaly komerčně dostupné izoflavonové preparáty a falzifikovaly tak výsledky studie. V další studii bylo s tím samým přípravkem dosaženo 75% snížení návalů horka (30 žen, 40 mg izoflavonů denně po dobu 16 týdnů). Ve studii, kterou provedla naše instituce můžeme reprodukovat výsledky anglické skupiny (Obr. 11) (48). Naše vlastní výsledky ukazují, že ke snížení výskytu návalů horka došlo u 44% žen (placebo 30%) (48). Tyto výsledky byly reprodukovány severoamerickou (50) i jihoamerickou skupinou výzkumníků (49) a byly podpořeny i holandskou skupinou, která dokazuje snížení návalů horka u 44% žen (placebo jen 13%). Užívání přípravků s extraktem z červeného jetele je rovněž doporučováno i mužům, kteří trpí návaly horka jako vedlejší účinek při léčbě rakoviny prostaty (52). Data představující snížení návalů horka u ploštičnicku jsou kontroverzní. Ve studii publikované v roce 2001 s pacientkami s rakovinou prsu nebyla pozorován rozdíl mezi užíváním ploštičnicku a placebo (53). Dokonce i práce Prof. Wuttkeho nedosáhla významného snížení návalů horka proti placebo (7). Nicméně i naproti tomu si myslíme, že užívání ploštičnicku vede ke snížení návalů horka.

6. Ochrana kardiovaskulárního systému

Pozitivní ochranný vliv izoflavonů lze vysvětlit třemi mechanismy (41). Díky jejich redox vlastnostem jsou izoflavony schopny snižovat LDL oxidaci a snižovat tak koncentraci LDL u lidí, podobně jako 17 β -estradiol, prostřednictvím přímé stimulace hepatických LDL receptorů (16,31). Izoflavony navíc inhibují lipo-oxygenázu a snižují tak artherosklerotické riziko.

S rostoucím věkem je považován za zdravotní riziko i rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem. V důsledku snížené arteriální response roste u postmenopauzálních žen puls.

Neexistuje-li ateroskleróza, mohou estrogény účinkovat proti tomuto vlivu a to zejména u mladých postmenopauzálních žen. Odpověď na estrogen se přitom se zvyšujícím věkem a nástupem menopauzy snižuje.

V jedné studii dostávalo 21 žen po dobu 5 týdnů sójové izoflavony (obsahující genistein a daidzein), poté jim byl změřen tlak (54). Systolický tlak se snížil o 26% a diastolický o 23% (54). Podobné výsledky dosáhla studie s červeným jetelem, kde systolický tlak poklesl o 26% a diastolický o 23%. Toto odpovídá snížení tlaku, ke kterému dochází u klasické HRT (55). Americká FDA schválila sóju jako látku působící na prevenci koronárních nemocí (73). Rovněž AMERICAN HEART ASSOCIATION explicitně doporučuje prevenci pomocí izoflavonů (74). Cimicifuga zatím taková doporučení nemá.

7. Nepravidelné krvácení

Použití fytoestrogenů na nepravidelné krvácení u premenstruujících žen analyzoval Verhoeven (56). Ženy, které trpěly nepravidelným krvácením a byly rezistentní na jakoukoliv konvenční terapii a připraveny na ablatio, dostávaly v průběhu studie estrogény kombinované s fytoestrogény z červeného jetele. 9 z 20 pacientek (45%) bylo až po dalších 6 měsících bez krvácení.

8. Ochrana proti rakovině

Prevence rakoviny formou zdravé stravy je všeobecně doporučována. Studie, které byly provedeny na japonských migrantech ukazují, že japonská strava má menší vliv na vznik rakoviny než strava západoevropská (71). Zvláště pak výskyt hormonálně závislých nádorů, jako jsou například rakovina prsu či prostaty je v Japonsku nižší, což platí i pro rakovinu tlustého střeva. S touto skutečností jsou často spojovány i sójové izoflavony (75).

Dr. Gross z Fakulty Patologie Univerzity ve Vídni nedávno objevila mechanismus, jakým lze vysvětlit ochranný účinek sóji (15, 76, 77). Izoflavon genistein, který je obsažen v sóji a červeném jetele a některé jeho metabolity snižují aktivitu enzymu CYP (76, 77). Tento enzym je zodpovědný za rozklad metabolitu vitamínu D - 1,25dihydroxivitamin D₃, který rozvíjí anti-mitotickou aktivitu prostatických buněk. Vysoká koncentrace CYP24 snižuje 1,25dihydroxivitamin D₃, který nalezneme v prostatických buňkách. Tudíž strava bohatá na genistein ze sóji nebo červeného jetele by měla zvyšovat 1,25dihydroxivitamin D₃ a přispívat tak k prevenci rakoviny.

Vliv vitamínu D₃ na ochranu před rakovinou lze vidět i na tzv. severojižním rozdělení populace nejen v USA, ale i v Evropě: čím severněji lidé na obou kontinentech žijí, tím více je mezi nimi výskytu rakoviny střeva a prostaty. V zimních měsících kdy je nedostatek slunečního svitu se z kůže nedostatečně vytváří vitamín D₃. Pacienti z rakovinou prostaty mají nižší hladiny - 1,25dihydroxivitaminu D₃ v krvi (79). V důsledku tohoto fenoménu byl odvozen genetický polymorfismus (79).

Léčba rakoviny střeva pomocí derivátů vitamínu D₃ není bez rizika, protože se může spustit hyperkalcémie.

Nejnovější publikace dokládají ochranný účinek pravidelného užívání izoflavonů na rakovinu ovaria (83).

9. Diskuse

Estrogeny jsou rozděleny na 17β -estradiol se svými metabolity estronem a estriolem, které nalezneme u lidí, na rostlinné estrogenové látky, tzv. fytoestrogeny a nakonec na látky s estrgenními účinky, které nejsou známy u lidí, zvířat a rostlin a nazýváme je proto xenoestrogeny (Obr. 13). Xeno-estrogeny, jako jsou např. herbicidy, pesticidy, změkčovače a polystyreny reagují primárně s α -estradiolovým receptorem (α -ER) (58,59) (13). Vykazují velmi silný uterotrofní účinek a jsou dokonce schopny ovlivnit mužskou fertilitu (60). Do značné míry vyvolávají rakovinu prsu (61), prostaty (62) a endometria (63) (Obr. 13). 17β -estradiol, „obojetní“ molekula, obsahuje účinek jak na prsa a dělohu, tak i negenitální účinky na tvorbu pokožky a ochranu kostí (Obr. 13). Ženy potřebují uterotrofní účinek 17β -estradiolu za mlada pro reprodukci (Obr. 14) a ochrannou funkci pro matku a její plod. Při dlouhodobém užívání však může 17β -estradiol, jako „obojetní“ molekula „sepnout“ rakovinu. Proto by mělo být užívání 17β -estradiol ideálně omezeno na dobu nezbytně nutnou pro reprodukci.

V období post- a perimenopauzy, v období, kdy možnost reprodukce je již skončena, již není nutný uterotrofní účinek 17β -estradiolu (Obr. 14) a to proto, že zaprvé není potřebný a zadruhé je nebezpečný, protože by mohl vyvolat rakovinu. Tato skutečnost vysvětluje současné horečnaté hledání látek, které mají ochranný účinek na orgány bez uterotrofního účinku. Nazývají se SERM (od Selective Estrogen Membrane Modulators), jako například raloxifen.

V rostlinách nejsou izoflavony používány pro reprodukci, ale pro údržbu lístků a orgánů (Obr. 14). Na rozdíl od mnoha léčebných přípravků vyráběných z rostlin, jako například opiáty obsahující nitrogen, nejsou izoflavony konečným produktem rostlinné syntézy bez primárního významu, ale jsou aktivně začleněny do biochemických procesů rostlin (13, 14). Protože vyvolávají, podobně jako např. vitamín C, oxidační reakci, nazýváme je někdy „vitamínem P“.

Izoflavony vykazují silnou afinitu k β -ER, zároveň i slabou afinitu k α -ER což jim umožňuje rozvinout estrogenní účinky (Obr. 13). U lidí vykazují ne-genitální vlastnosti, jako např. ochranu před osteoporózou a ochranu cév před aterosklerózou (Tab. 1). Navíc, na rozdíl od 17β -estradiolu a xeno-estrogenů (Obr. 13), vykazují schopnosti ochrany před rakovinou (Tab. 1), protože:

- izoflavony mají větší selektivní vazbu na β -ER,
- červený jetelel má dokonce schopnosti inhibice aromatázy
- podle nejnovějších zpráv mají izoflavony i anti-angiogenetické vlastnosti. (57).

To vysvětluje proč strava bohatá na sóju (např. strava asijská), výrazně snižuje výskyt rakoviny (55, 56, 64). Ve skutečnosti je vazební schopnost izoflavonů na α -ER nebo β -ER asi 100 – 1000 krát menší než odpovídající množství 17β -estradiolu, to však umožňuje strávit velká množství, která pak mohou kompetitivně bránit navazování estradiolu a xeno-estrogenů (lindan, endosulfan A, atd) na α -ER.

Estradiol je začleněn do stimulace prsní tkáně a do procesu rakoviny prsu. Ve skutečnosti epidemiologické práce pozitivně demonstrují, že izoflavony snižují riziko rakoviny, zvláště pak prsu-, prostaty-, tlustého střeva a dle posledních objevů i rakoviny ovaria (82). Avšak, a to především z teoretických důvodů bylo několikrát řečeno, že izoflavony by mohly zvyšovat riziko rakoviny prsu, protože nevykazují jen antagonistický, ale i agonistický účinek (65).

Jedna studie naznačovala, že doplňování stravy sójou stimuluje ženskou prsní tkáň již po 14 dnech (65), další, novější studie, která trvala rok a bylo v ní zařazeno více pacientek vyvrátila všechny pochybnosti, protože izoflavony nevykazovaly po roce užívání žádné mamografické změny na rozdíl od situace, kterou jsme našli například po podávání estrogenů (66).

Studie na postmenopauzálních ženách Ingram, jasně demonstrovala, že vysoká eliminace izoflavonů byla v korelaci se snížením rakoviny prsu (67). Holandští vědci při

metaanalýze zahrnující lékařská „evidence based“ kriteria došli k závěru, že fytoestrogeny, rozuměno rovněž izoflavony, nespouštějí rakovinu prsu, ale pozitivně snižují riziko rakoviny prsu (68). Nebyla publikována žádná epidemiologická studie, která by naznačovala zvýšení rizika rakoviny spojené s podáváním fytoestrogenů (69). Podle současných standardů „evidence based medicine“ můžeme dojít k závěru, že izoflavony nezvyšují riziko rakoviny prsu.

Zdá se, že jedna velmi zajímavá, nová práce potvrdí toto epidemiologické zjištění rovněž na molekulární bázi: stimulace β -ER u myši spouští snižování α -ER (70). Autoři nazývají tento jev „ying-yang relace“. Měla-li by tato „ying-yang relace“ platit i pro lidské střevo (to má velmi mnoho β -ER), dalo by to elegantní vysvětlení, proč se riziko rakoviny tlustého střeva po podávání 17β -estradiolu nebo izoflavonů snižuje, totiž po snížení „spouštěče rakoviny“ α -ER.

Zde musíme rovněž zmínit účinek červeného jetele jako inhibitory aromatáze. V rámci další studie na neoperativních pacientkách s rakovinou prsu, vedla transdermální aplikace extraktu z červeného jetele ke zmenšení tumorů (prezentace Dr. Mattheie na Menopauzálním kongresu ve Vídni v roce 2002). Zprávy, že extrakt z červeného jetele vyvolává v prostatě, v průběhu rakoviny prostaty vysoký stupeň apoptózy (25), jasně podporují již zmíněný anti-kancerózní účinek červeného jetele. Pokud by byly tyto výsledky potvrzeny epidemiologickými studiemi, mohl by být červený jetel určen jako přírodní a zároveň bezpečná, terapeutická látka určená k prevenci rakoviny.

Sója bohužel nesplňuje ochrannou funkci proti návalům horka a poruchám spánku, navíc, zdá se, má u žen západní populace malý účinek proti osteoporóze (11), účinné se zdá být pouze dlouhodobé užívání, jako je tomu u asijské populace.

Červený jetel obsahuje kvalitativně i kvantitativně více izoflavonů s vyšší afinitou k β -ER než sója, a je často nazýván přírodním fyto-SERM (selective estrogen receptor modulator).

Izoflavony splňují téměř všechny požadavky (kladené na estrogen) pro druhou polovinu života ženy, účinkují tedy ochranně, aniž by vykazovaly uterotrofní efekt (Obr. 14).

Hildegard von Bingen (1098-1179) byla významná žena, jako první chválila červený jetel proti „stmívání očí“ (myšleno deprese) a velmi brzy se zasadila o to, že červený jetel byl zařazen do klášterní medicíny. Říká se, že červený jetel pomáhá proti depresím a má nervy-uklidňující účinek. Izoflavony vykazují lehký antidepresivní, náladu vylepšující účinek (48) (Obr. 10). Vzhledem k tomu, že afinita extraktu z červeného jetele k androgennímu receptoru je vyšší než např. u Tibolonu (13) a složky extraktu z červeného jetele mohou účinkovat rovněž na progesteronový receptor, jsou lehká zlepšování nálady pravděpodobná. Přírodní progesteron má silý anxiolytický a anti-depresivní účinek, protože stimuluje GABA receptor v mozku (72).

Zajímavým faktem pro západní ženy, je kardioprotektivní účinek izoflavonů, obou druhů, sójových i z červeného jetele. Snižování krevního tlaku je stejné jako u HRT - 17β -estradiolu. To by umožňovalo peri- a post-menopauzálním ženám ochranu kardiovaskulárního systému bez zvýšeného nebezpečí rakoviny. Americká FDA schválila sóju, ve vztahu na stravu bohatou na nenasycené mastné kyseliny a na nízkou hladinu cholesterolu, jako profylaxi koronárních chorob (73). American Heart Association rovněž explicitně doporučuje profylaxi pomocí izoflavonů, protože jsou a) bezpečné b) účinné (74). Toto rozhodnutí je založeno na datech dosažených se sójou (která má pouze 2 izoflavony), ale vede nicméně k závěru, že stejné bude platit i pro červený jetel (se 4 izoflavony). Podle doporučení North American Menopause Society, které bylo publikováno v roce 2000 (73), by měly být sójové doplňky stravy dávkovány následovně:

- pro snižování cholesterolu asi 50 mg izoflavonů denně
- pro vaskulární elasticitu asi 40-80 mg izoflavonů denně
- pro antioxidantní účinek asi 10 mg izoflavonů denně

Rovněž nepravidelné krvácení je pro ženy extrémně nepříjemné. „Špinění“ mezi periodami, metrorrhagie či menorrhagie mohou být způsobeny snížením produkce hormonů či výkyvy v hormonální rovnováze premenstrující ženy. S tím mohou být spjaty lékařské komplikace, jako například snížení Hb, ztráta Fe, únava a apatie a iritace genitálních orgánů (56).

Hormony stabilizující cyklus nemusí mít vždy úspěch a bez nežádoucích vedlejších účinků. V kritických případech je jedinou alternativou ablatio nebo hysterektomie. Sledování, která provedl Verhoeven, kde extrakt z červeného jetele vedl u mnoha pacientek s vážnými poruchami krvácení ke snížení potíží a některým z nich dokonce potíže i krvácení zmizelo úplně, mají skutečně velkou hodnotu. Potvrzuje to totiž zpráva, že strava bohatá na sóju prodlužuje menstruační cyklus o 1,8 dne, oproti ženám bez léčby (80). Účinek, který prodlužuje menstruační cyklus zároveň snižuje riziko rakoviny prsu (81).

Tyto výsledky můžeme vysvětlit přítomností α -ER a β -ER, které jsou takto obsazeny izoflavony a následkem toho snižují stimulaci 17 β -estradiolem (56). Budou-li tyto výsledky potvrzeny, bude izoflavonová terapie potlačení nepravidelnosti krvácení, narozdíl od hormonální terapie, bezpečnou metodou. Správnost této hypotézy by měly odhalit další studie na větším množství pacientek.

V gynekologii je v případě použití fytofarmak nejčastěji používán ploštičník (*Cimicifuga racemosa*). Je používán již mnoho let na snižování klimakterických potíží. Studie, ať už ne placebo kontrolované, nebo dvojitě zaslepené, naznačily kladný účinek. V studiích Wuttkeho skupiny bylo demonstrováno, že v ploštičnicku existují neestrogenové substance, které jsou s použitím hypotalamického mechanismu schopny inhibovat rovněž sekreci LH (Obr. 12). *Cimicifuga* nemá významný vliv na „well-being“, což si můžeme vysvětlit chybějícím účinkem na estrogení, androgení a progesteronový receptor. Nicméně některé zprávy naznačují, že *Cimicifuga* zlepšuje poruchy spánku.

Přírodní přípravky považujeme za bezpečné když jejich původ a složení podléhají přísné kontrole. Organizace dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studií na postmenopauzálních ženách jsou často pochybné (46), ačkoliv jsou zlatým standardem. Někteří vědci nezapojují při zkoušení přírodních preparátů placebo skupinu a jejich výsledky pak vypadají velmi působivě (46). Jak píšeme výše, problémy postmenopauzálních žen v průběhu studie kontrolované placebem byly tak velké, že ženy užívaly komerčně dostupné přípravky a pokazily tak výsledky studie, což se nakonec zjistilo úplně náhodou (83). Je rovněž sporné, zda-li dávat ženám s potížemi placebo (46). Je rovněž možné, že izoflavony jsou obsaženy v jídle, což může rovněž zkreslit výsledek. Neměli bychom opomíjet fakt, že v potravinářském průmyslu se užívá stále více sóji, přičemž ti, kteří tyto produkty jí, mohou benefitovat z pozitivních účinků izoflavonů (44), nicméně tato skutečnost pak může nechtěně ovlivnit studie s izoflavony prováděné na lidech.

Proto by měly být studie s izoflavony prováděny s největší pečlivostí. Měli bychom věřit pouze datům pocházejícím z ověřených zdrojů. Na druhou stranu, nemůžeme vice-versa předpokládat, že výsledky různé od placebo budou mít velký význam, což se naneštěstí často stává. Obr. 9 ukazuje, že pro izoflavony z červeného jetele existuje závislost na farmakologické dávce. Potvrzují, že dnes doporučovaná dávka 40 – 80 mg izoflavonů z červeného jetele leží v terapeutické oblasti. Pro *Cimicifugu* zatím takovéto zjištění nemáme. Čisté sójové přípravky můžeme doporučit ženám, které nechtějí „léčit“ klimakterické potíže, ale chtějí prevenci rakoviny a kardiovaskulárních chorob. Otázka je, proč by potom raději neměly preferovat přípravky z červeného jetele, které mají větší obsah izoflavonů.

My na naší klinice užíváme kromě HRT i izoflavony (Tab. 2). Ženě v hypoestrogenním stavu mohou izoflavony eliminovat dysmenorheu a amenorheu. Klasickou HRT nasazujem po dobu 5 let v perimenopauze, pak pokračujeme s izoflavony. Nepovazujeme izoflavony jako náhražku estrogenů, ale jako doplňkovou možnost zvýšit kardiovaskulární ochranu bez zvýšeného rizika rakoviny. Perimenopauzu asi nebudeme moci zvládnout bez HRT, nicméně

pro snížení rizika rakoviny, je HRT omezena na maximálně 5 let. Izoflavony pak nabízejí alternativu aniž bychom nechali ženu nechráněnou.

Všechna tato sledování dělají terapii a výzkum fytoestrogenů pro gynekology velmi zajímavou. Ať už budou budoucí výsledky jakékoliv, HRT by měla být doplněna fytoestrogeny, protože příroda je pro ženy ideálně vybavila. Dnes věda potvrzuje to, že ženy je oprávněně používaly po celá staletí.

Literatura:

1. Kaufert P, Boggs P, Ettinger B, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, van Rompay M and RC Kessler: Trends in alternative medicine in the US, results from a follow up national survey. J Am Med Assoc 1998 16 2377-2381
2. Pfister-Hotz G, B Maier. Phytotherapie in der Gynäkologie Zeitschrift für Phytotherapie, 2003 24 30-36
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and Benefit of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. J Am Med Assoc 2002; 288: 321-33
4. Adlercreutz H, W Mazur. Phytoestrogens and Western diseases. Ann Med 1997 29 95-120
5. Seidlova-Wuttke D, H Jarry, T Becker, V Christoffel, W Wuttke. Pharmacology of cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats: bone fat and uterus. Maturitas 44 Suppl. 1 (2003) S39-S50
6. Wuttke W, H Jarry, T Becker, A Schultens, V Christoffel, C Gorkow, D Seidlova-Wuttke. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? Maturitas 44 Suppl. 1 (2003) S9-S20
7. Wuttke W, D Seidlova-Wuttke, C Gorkow. The cimicifuga preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double blind placebo – controlled study: Effects on menopausal symptoms and bone markers. Maturitas 44 Suppl. 1 (2003) S67-S77
8. Jarry H, M Metten, B Spengler, V Christoffel, W Wuttke. In-vitro effects of the cimicifuga racemosa extract BNO 1055. Maturitas 44 Suppl. 1 (2003) S31-S38
9. Munoz GH, S Pluchhino. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. Maturitas (2003) S59-S65
10. Cultivation of Cimicifuga racemosa (L) Nuttall and quality of CR extract BNO 1055. Maturitas 44 Suppl. 1 (2003) S1-S7
11. Foth D. Der Stellenwert von Phytoestrogenen in der Therapie des klimakterischen Syndroms. J Menopause, 2003 14-23
12. Fitzpatrick LA. Soy isoflavones: Hope or Hype? Maturitas 44 Supple. 1 2003 S21-S29
13. Beck V, E Unterrieder, L Krenn, W Kubelka, A Jungbauer. Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen, and progestin) of standardized plant extract for large scale use in hormone replacement therapy. J of Steroid Biochem & Molecular Biology 1831 (2003) 1-10
14. Krenn, L, I Unterrieder, R Rupprechter. Quantification of isoflavones in red clover by HPLC. Journal of Chromatography 777 (2002) 123-1268
15. Farhan H, K Wähälä, H Adlerkreuz, HS Cross. Isoflavones inhibit catabolism of vitamin D in prostate cancer cells. Journal of Chromatography B, 777 (2002) 261-268
16. Wolf AS. Phytoestrogens. J Menopause 1/1998 29-35
17. Kroyer G. Evaluation of polyphenols and antioxidative activity in red clover extract 2002 Annual meeting and Food Expo – Anaheim California
18. Wei H, Bowen R, Cai Q, Barnes S, Wang Y. Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. Proc Soc Exp Biol Med 1995 Jan;208(1):124-30
19. Dornstauder e et al. Estrogenic activity of two standardized red clover extracts (Menoflavon®) intended for large scale use in hormone replacement therapy. J Steroid Biochem & Molecular Biology 78 (2001) 67-75
20. Matthei et al. Lokale Applikation eines Aromatase-Inhibitor-Gels bei Patientinnen mit estrogenrezeptor-positivem Brustkrebs. Menopause-Kongress Wien Dezember 2002
21. Evans BA, Griffiths K, Morton MS. Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. J Endocrinol 1995 Nov;147(2):295-302

22. Constantinou AI, Krygier AE, Mehta RR. Genistein induces maturation of cultured human breast cancer cells and prevents tumor growth in nude mice. *Am J Clin Nutr* 1998 Dec;68(6 Suppl):1426S-1430S
23. Salti GI, Grewal S, Mehta RR, Das Gupta TK, Boddie AW Jr, Constantinou AI. Genistein induces apoptosis and topoisomerase II-mediated DNA breakage in colon cancer cells. *Eur J Cancer* 2000 Apr;36(6):796-802
24. Risbridger GP, Wang H, Frydenberg M, Husband A. The in vivo effect of red clover diet on ventral prostate growth in adult male mice. *Reprod Fertil Dev.* 2001;13(4):325-9.
25. Jarred RA, Keikha M, Dowling C, McPherson SJ, Clare AM, Husband AJ, Pedersen JS, Frydenberg M, Risbridger GP. Induction of apoptosis in low to moderate-grade human prostate carcinoma by red clover-derived dietary isoflavones. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 Dec;11(12):1689-96
26. Dixon-Shanies D, Shaikh N. Growth inhibition of human breast cancer cells by herbs and phytoestrogens. *Oncol Rep* 1999 Nov-Dec;6(6):1383-7
27. Hsieh CY, Santell RC, Haslam SZ, Helferich WG. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor-positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1998 Sep 1;58(17):3833-8
28. Burdette JE, Liu J, Lantvit D, Lim E, Booth N, Bhat KP, Hedayat S, Van Breemen RB, Constantinou AI, Pezzuto JM, Farnsworth NR, Bolton JL. *Trifolium pratense* (red clover) exhibits estrogenic effects in vivo in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *J Nutr* 2002 Jan;132(1):27-30
29. Atkinson et al, unpublished data
30. Seifert M, Kubista E. Das Dilemma der Hormonersatztherapie nach Brustkrebs. *J Menopause* 4; 2002 14-18
31. Clifton-Bligh PB, Baber RJ, Fulcher GR, Nery ML, Moreton T. The effect of isoflavones extracted from red clover (Rimostil) on lipid and bone metabolism. *Menopause* 2001 Jul-Aug;8(4):259-65
32. Kenelly EJ, S Bagget, P Nuntanakom, AL Ossoski SA Mori, J Duke, Coleton M, F Kronenberg. Analysis of thirteen populations of black cohosh for formononetin *Phytomedicine* 2002 9; 461-7
33. Bruggiser R. Neue Wege beim PMS und Klimakterium. *Sexualmedizin- Zeitschrift für Psyche und Soma.* 2002
34. Amato P, Christophe S, Mellon PL. Estrogenic activity of herbs commonly used as remedies for menopausal symptoms. *Menopause* 2002 Mar-Apr;9(2):145-50
35. Liu J, J Burdette, H XU, C Gu, RB van Breemen, KP Bath, N Booth, AI Constantinou, JM Pezzuto, HH Fong, NR Farnsworth, JL Bolton, Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 2001 49; 2472-9
36. Burdette JE, SN Chen, ZZ Lu, H Xu, BE White, DS Fabricant, J Liu, HH Fong, NR Farnsworth, AI Constantinou, RB van Bremen, JM Pezzuto, JL Bolton. Black cohosh (*cimicifuga racemosa*) protects against menadione induced DNA damage through scavenging of reactive oxygen species: bioassay directed isolation and characterization of active principles. *J Agric Food Chem* 2002 50; 7022-8
37. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of *Cimicifuga racemosa* on the proliferation of estrogen receptor-positive human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2002 Nov;76(1):1-10
38. Nesselhut T, E Liske, 1999 Pharmacological measures in postmenopausal women with an isopropanolic aqueous extract of *cimicifuga racemosa*, 10th Annual Meeting of the North American Menopause Society. New York, September 23-25
39. Freudenstein J, Dasenbrock C, Nisslein T. Lack of promotion of estrogen-dependent mammary gland tumors in vivo by an isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract. *Cancer Res.* 2002 Jun 15;62(12):3448-52.
40. Uesugi T, Fukui Y, Yamori Y. Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal Japanese women: a four-week study. *J Am Coll Nutr* 2002 Apr;21(2):97-102
41. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW. Soy protein and isoflavone : Their effect on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am Journal of Clin Nutr* 1998 68 1375-95

42. Gennari C, Adami S, Agnusdei D, Bufalino L, Cervetti R, Crepaldi G, Di Marco C, Di Munno O, Fantasia L, Isaia GC, Mazzuoli GF, Ortolani S, Passeri M, Serni U, Vecchiet L. Effect of chronic treatment with ipriflavone in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int* 1997;61 Suppl 1:S19-22
43. Brynin R. Soy and its isoflavones: a review of their effects on bone density. *Altern Med Rev* 2002 Aug;7(4):317-27
44. Barnes S. Phyto-oestrogens and osteoporosis: what is a safe dose? *Br J Nutr* 2003 Jun;89 Suppl 1:898-906
45. Rohr UD, Zeppelsauer, M Metka, J Huber, M Imhof. Effects of Red Clover and *Cimicifuga racemosa* on postmenopausal symptoms: A META analysis. Manuscript in preparation
46. Moyad MA. The placebo effect and randomized trials: analysis of alternative medicine. *Urol Clin North Am* 2002 Feb;29(1):135-55
47. Barber RJ, Templeman C, T Morton, GE Kelly, L West. A randomized placebo controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* 1999 2; 85-92
48. Stonek F., AM Riedl, M Metka, Huber JC. Rotklee – Eine alte Kulturpflanze neu entdeckt. *JATROS* 5 2001 p 2-3
49. Jeri AR, C de Romana. The effect of isoflavone phytoestrogens in relieving hot flushes in Peruvian post-menopausal women. 9th International Menopause Society World Congress on Menopause. 1999
50. Nachtigal LB, L Lagrega, LE Nachtigall, The effect of isoflavone derived from red clover. Proceedings of 81st Annual meeting US Endocrine Society 1999 San Diego
51. van de Weijer P, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil(R)) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* 2002 Jul 25;42(3):187
52. Moyad MA. Complementary/alternative therapies for reducing hot flashes in prostate cancer patients: reevaluating the existing indirect data from studies of breast cancer and postmenopausal women. *Urology* 2002 Apr;59(4 Suppl 1):20-33
53. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, Lo KM, Moore A, Rosenman PJ, Kaufman EL, Neugut AI, Grann VR. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001 May 15;19(10):2739-45
54. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A, Komesaroff P, Owen A, Abbey M. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 Dec;17(12):3392-8
55. Ewies AA. Phytoestrogens in the management of the menopause: up-to-date. *Obstet Gynecol Surv* 2002 May;57(5):306-13
56. Verhoeven H. Der Einsatz von Phytoestrogenen bei Blutungsanomalien der prämenopausalen Frau. *J Menopause* 2002 2; 14
57. Benassayag C, M Perrot-Appanat, F Ferre. Phytoestrogens as modulators of steroid action in target cells. *Journal of Chromatography* 2002 777; 233-248
58. Hall JM, Korach KS. Analysis of the molecular mechanisms of human estrogen receptors alpha and beta reveals differential specificity in target promoter regulation by xenoestrogens. *J Biol Chem* 2002 Nov 15;277(46):44455-61
59. Sumida K, Ooe N, Saito K, Kaneko H Limited species differences in estrogen receptor alpha-mediated reporter gene transactivation by xenoestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003 Jan;84(1):33-40
60. Dallinga JW, Moonen EJ, Dumoulin JC, Evers JL, Geraedts JP, Kleinjans JC. Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Hum Reprod* 2002 Aug;17(8):1973-9
61. Safe S. Environmental estrogens: roles in male reproductive tract problems and in breast cancer. *Rev Environ Health* 2002 Oct-Dec;17(4):253-62
62. Oettel M. Is there a role for estrogens in the maintenance of men's health? *Aging Male* 2002 Dec;5(4):248-57
63. Inoue A, Hayashi S, Aoyagi K, Nishigaki M, Sasaki H, Kiyama R. A reporter gene assay for evaluation of tissue-specific responses to estrogens based on the differential use of promoters A to F of the human estrogen receptor alpha gene. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2002 May-Jun;47(3):129-35

64. Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, Stephen AM, Doull J, Flamm WG, Adlercreutz H. Soy isoflavones: a safety review *Nutr Rev* 2003 Jan;61(1):1-33
65. McMichael-Philips, C Harding, M Morton, SA Roberts, A Howell, CS Potten, NJ Bundred. Effect of soy protein supplementantation *Am J Clin Nutr* 1998 68; 1431-6
66. Maskarinec G, Williams AE, Carlin L Mammographic densities in a one-year isoflavone intervention. *Eur J Cancer Prev* 2003 Apr;12(2):165-9
67. Ingram D, K Sanders, M Kolybaba, D Lopez, *Lancet*, 1997 350; 990
68. Peeters PHM, L Keinan-Boker, YT van der Schouw, DE Grobbee. Phytoestrogens and breast cancer risk: review of the epidemiological evidence. In *Nutrition and lifestyle: Opportunities for cancer prevention*.
69. Bolego C, A Poli, A Cignarella, R Paoletti. Phytoestrogens: Pharmacological and therapeutic perspectives. *Current Drug Targets* 2003 4; 77 – 87
70. Lindberg MK, S Moverare, S Skrtic, H Gao, K Dahlman-Wright, JA Gustafson, C Ohlson. Estrogen Receptor (ER- β Reduces ER- α -regulated gene transcription, supporting a “Ying Yang“ Relationship between ER- α and ER- β in mice.
71. Nagata C. Ecological studies of the association between soy product intake and mortality from cancer and heart disease in Japan. *Int J Epidem* 2000 29; 832-6
72. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Feb;28(2):139-68
73. NAMS. The role of isoflavones in in menopausal health: Consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000 7; 215-29
74. Erdman JW Jr AHA Science Advisory: Soy protein and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the AHA. *Circulation* 2000 Nov 14;102(20):2555-9
75. Adlercreutz H, W Mazur, P Bartels, V Elooma, S Watanabe, K Wahala, M Landstrom, E Lundin, A Bergh JE Damber , P Aman, A Widmark, A Johannson, JX Zjang, G Hallmann. Phytoestrogens and Prostata disease. *J Nutr.* 2000 130 658-659
76. Kallay E, H Adlercreutz, H Farhan , D Lechner, E Bajna, W Gerdenitsch, M Campbell, H Cross. Phytoestrogens regulate Vitamin D metabolism in the mouse colon: Relevance for colon tumor prevention and therapy. *J Nutr.* 2002 132 340S-3493S
77. Farhan H, Cross HS. Transcriptional inhibition of CYP24 by genistein. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Nov;973:459-62.
78. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer.* 1992 Dec 15;70(12):2861-9.
79. Suzuki K, Matsui H, Ohtake N, Nakata S, Takei T, Koike H, Nakazato H, Okugi H, Hasumi M, Fukabori Y, Kurokawa K, Yamanaka H. Vitamin D receptor gene polymorphism in familial prostate cancer in a Japanese population. *Int J Urol.* 2003 May;10(5):261-266.
80. Brown BD, Thomas W, Hutchins A, Martini MC, Slavin JL Types of dietary fat and soy minimally affect hormones and biomarkers associated with breast cancer risk in premenopausal women. *Nutr Cancer* 2002;43(1):22-30
81. Britton JA, Gammon MD, Schoenberg JB, Stanford JL, Coates RJ, Swanson CA, Potischman N, Malone KE, Brogan DJ, Daling JR, Brinton LA. Risk of breast cancer classified by joint estrogen receptor and progesterone receptor status among women 20-44 years of age. *Am J Epidemiol* 2002 Sep 15;156(6):507-16
82. McCann SE, Freudenheim JL, Marshall JR, Graham S. Risc of human ovarian cancer is related to dietary intake of selected nutrients, phytochemicals and food groups. *J Nutr.* 2003 133; 1937-42
Nachtigal LE. *Journal of the British Menopause Society.* 2001 Suppl. S1 8-12

Legenda:

- Obr. 1: porovnání chemické struktury izoflavonů a 17 β -estradiolu
- Obr. 2: kvantifikace izoflavonů v extraktu z červeného jetele pomocí HPLC
- Obr. 3: porovnání antioxidačních schopností čerstvého červeného jetele, přípravku z červeného jetele (MF11RCE) a sójového přípravku
- Obr. 4: porovnání estrogenní aktivity mateří kašičky, *Cimicifuga racemosa*, sóji; sóji a červeného jetele
- Obr. 5: afinita izoflavonů k androgennímu a progesteronovému receptoru
- Obr. 6: inhibice aromatázy červeným jetelem měřená relativním zvýšením estradiolu
- Obr. 7: schematická distribuce α -ER and β -ER v ženském těle
- Obr. 8: in vitro aktivita izoflavonů z červeného jetele ze standardizovaného přípravku (MF11RCE) na α -ER a β -ER
- Obr. 9: dávková závislost izoflavonů (z extraktu z červeného jetele) u postmenopauzálních žen podle ref. [83]
- Obr. 10: vliv izoflavonů na různé menopauzální symptomy; n= 40 postmenopauzálních žen
- Obr. 11: vliv červeného jetele na nepravidelné krvácení u premenopauzálních žen, n= 12
Pacientek s vážnými poruchami krvácení: zlepšení stavu u 9 z 12 pacientek po aplikaci červeného jetele
- Obr. 12: účinek *Cimicifuga Racemosa* na kosti a pulsilitu LH na myším modelu
- Obr. 13: schematická ilustrace charakteristiky of xenoestrogenů, 17 β -estradiolu a fytoestrogenů
- Obr. 14: schematická ilustrace růstu a “údržby” orgánů u žen a rostlin

Tabulka 1
Metaanalytický přehled a validace
Fytoestrogenů

	Sója	Červený jetel (<i>Trifolium pratense</i>)	Ploštičník (<i>Cimicifuga racemosa</i>)
Návaly horka	Bez účinku při krátkodobém užívání	41-75 % a placebo 13-30%	30 % - 50% a placebo 22% - 45%
Prevence osteoporózy	+	++	++
Zlepšení nálady	-	++	+
Prevence karcinomu prosu	++	++	-
Prevence karcinomu prostaty	+	++	-
Prevence karcinomu endometria	+	+	+
Prevence karcinomu ovaria	+	+	?
Močová inkontinence	-	-	+
Kardiovaskulární prevence	++	++	-
Snížení insomnie	-	+	+

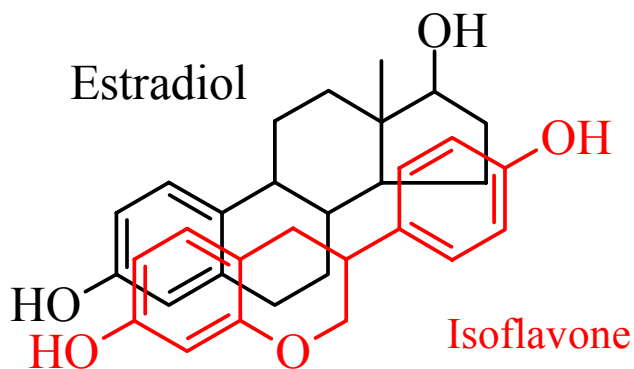
Sumář klinických účinků fytoestrogenů na symptomy menopauzy

Tabulka 2
„Vídeňský“ HRT léčebný koncept

	Symptoms	Medication
Hypoestrogenemie	Hypomenorrhoe Oligomenorrhoe Dysmenorrhoe Metrorrhagia Změny nálady Únava Ztráta koncentrace	Izoflavony 40-80 mg
Premenopauza	Změny nálady Lehká dysmenorrhoe Únava Ztráta koncentrace	Orálně gestagen + Izoflavony 40-80 mg
Asi 2 roky před perimenopauzou Až do 2 roky po menopauze	Těžká dysmenorrhoe Amenorrhoe Insomnia Deprese Návaly horka Kloubní a svalová bolest Vaginální atrofie	Konvenční HRT
Přechod do postmenopauzy (asi 1-2 roky)	Ztráta koncentrace Únava Insomnia Deprese Osteopenie a osteoporóza Zvýšené triglyceridy Zvýšený cholesterol Zvýšený krevní tlak Vaginální atrofie	Snížení dávek HRT : Kombinace snížené HRT + Izoflavony 40-80 mg
Pozdní postmenopauza	Deprese Osteopenie a osteoporóza Zvýšené triglyceridy Zvýšený cholesterol Zvýšený krevní tlak Vaginální atrofie	Izoflavony 40-80 mg

„Vídeňský“ HRT treatment koncept – doplňková terapie izoflavony a konvenční HRT

Chemical Structure of Isoflavones and 17 β -Estradiol



Obr. 1

HPLC of a Red Clover Extract

HPLC – Conditions:

COLUMN:

HYPERSIL BDS C18 5 μ m (250x4.6mm)

MOBILE PHASE:

A: SULFURIC ACID (pH=2.7)

B: ACETONITRILE

GRADIENT ELUTION:

FROM 20% B WITH 0.48%/min. B

FOR 35 min., FOLLOWED BY

6.30%/min. B FOR ADDITIONAL

10 MINUTES

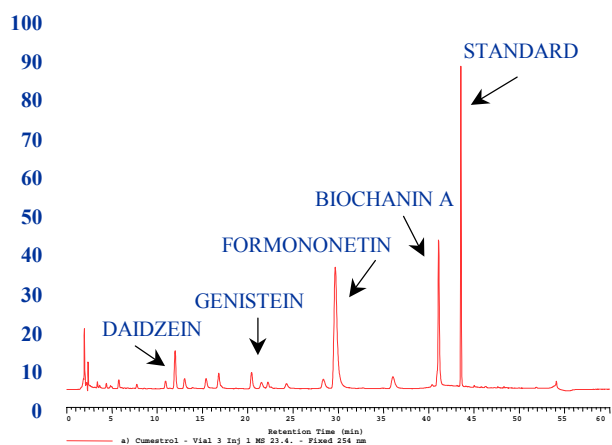
FLOW RATE:

1mL/min.

DETECTION:

254 nm

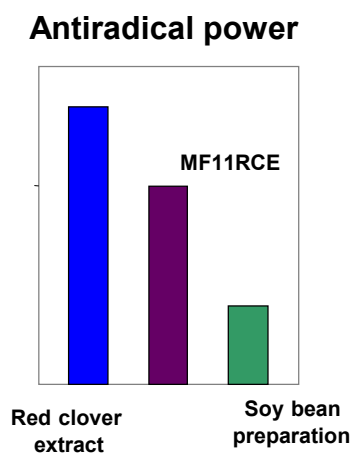
ROOM TEMPERATURE



Obr.2

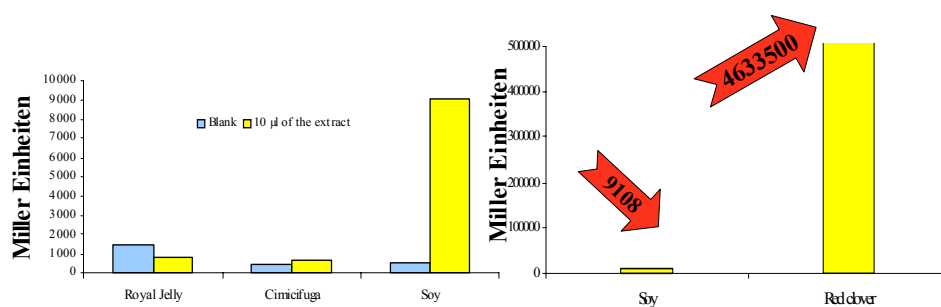
Soy and Red clover Isoflavones as scavengers

Sample	ARP (=antiradical power)
Red clover (leaf plant)	20
Red clover (extract)	7
Red clover capsules (MF11RCE)	5
Soy capsules (Phyto-Soya®)	2



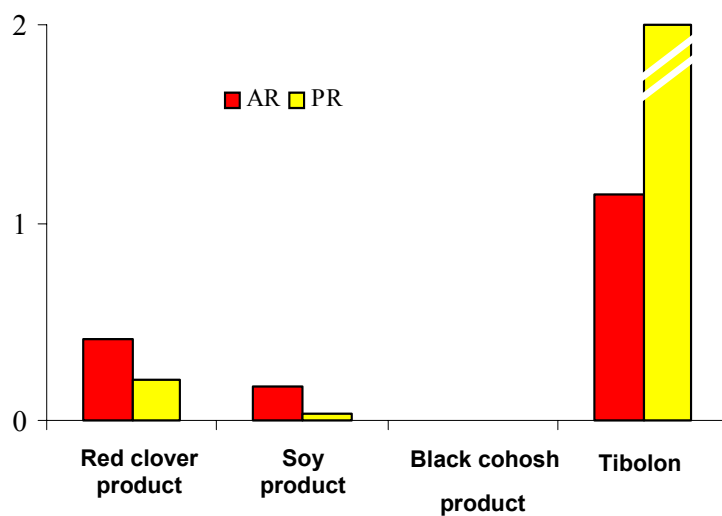
Obr. 3

Estrogen activity Soy, Red clover and Black cohosh



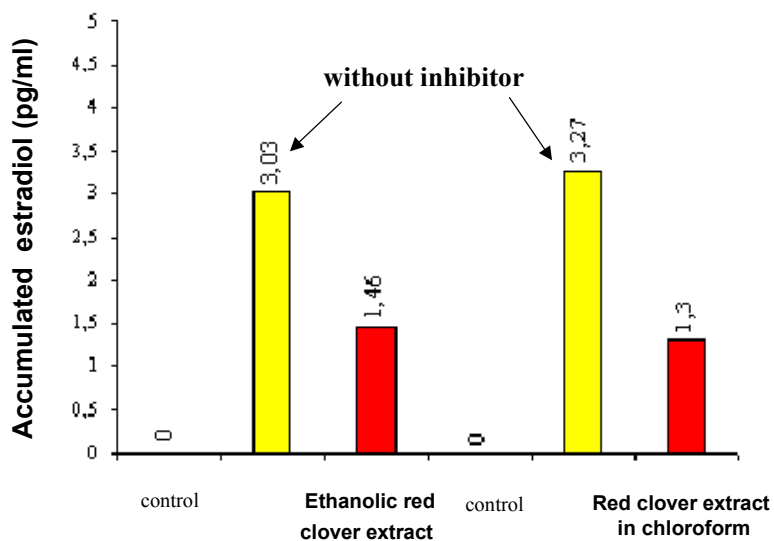
Obr. 4

Affinities of Isoflavones to Androgen- and Progesterone-Receptor



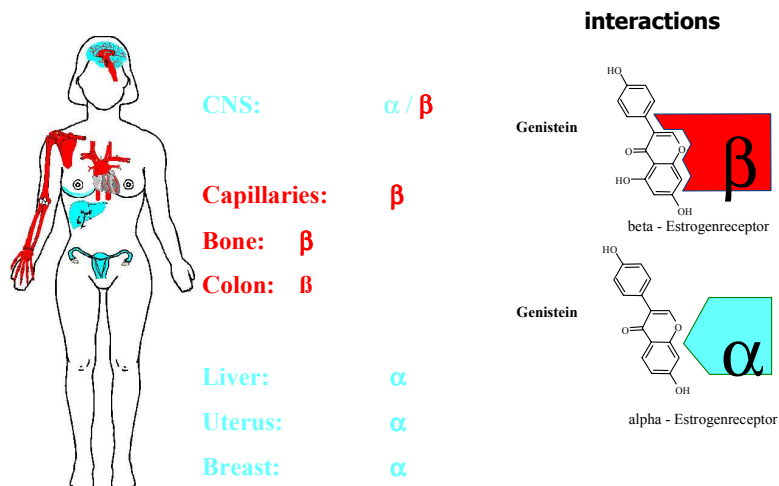
Obr. 5

Inhibition of Aromatase by Red clover



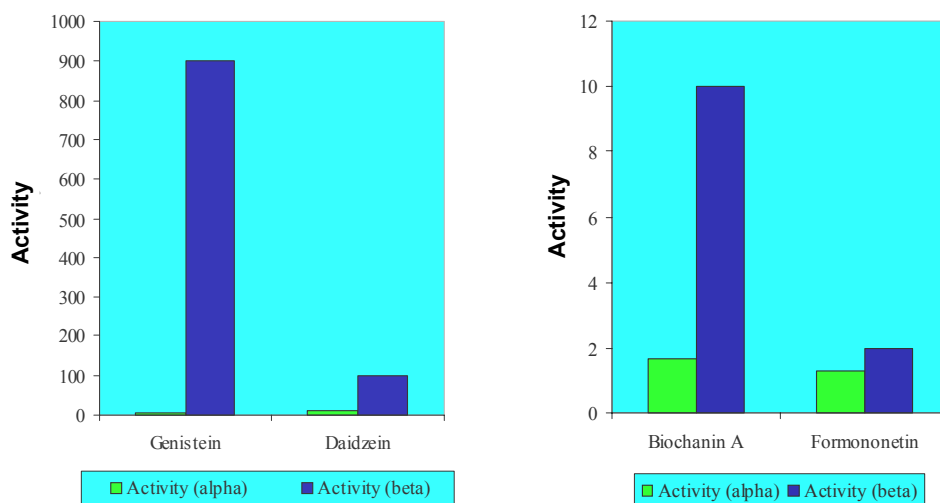
Obr. 6

α - and β - Estradiol-Receptors



Obr. 7

in vitro Activity of Red clover Isoflavones on α - and β -ER



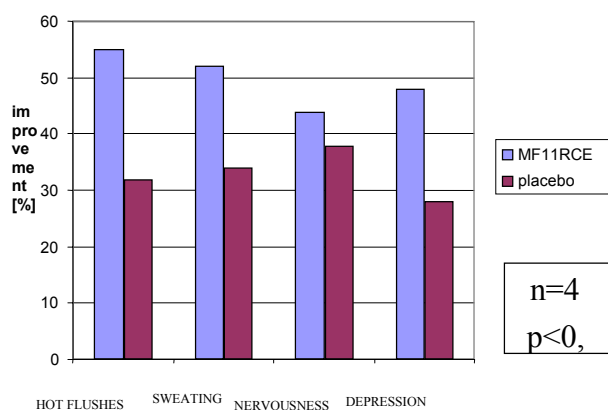
Obr. 8

Dose-Response-Relationship of Red clover in postmenopausal Women



Obr. 9

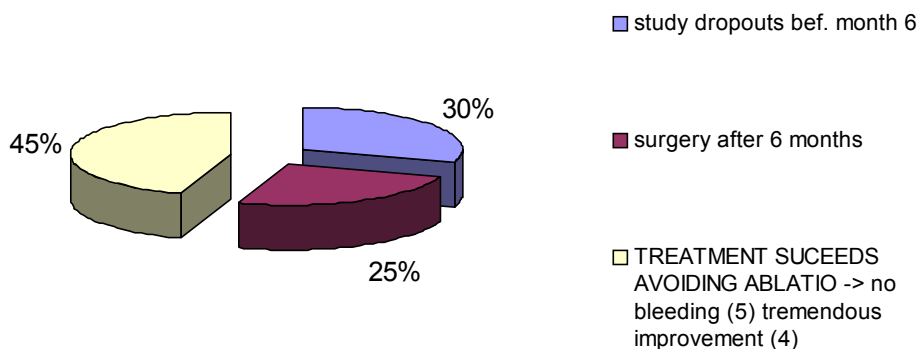
Reduction of menopausal complaints with Red clover extract



Obr. 10

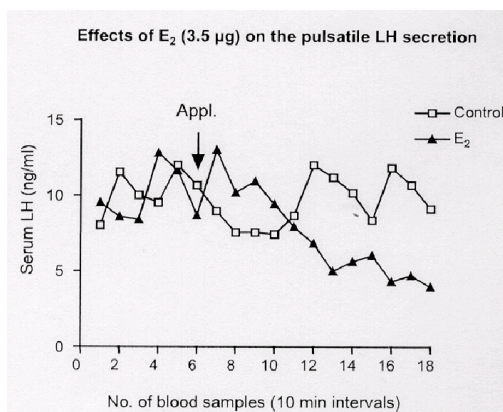
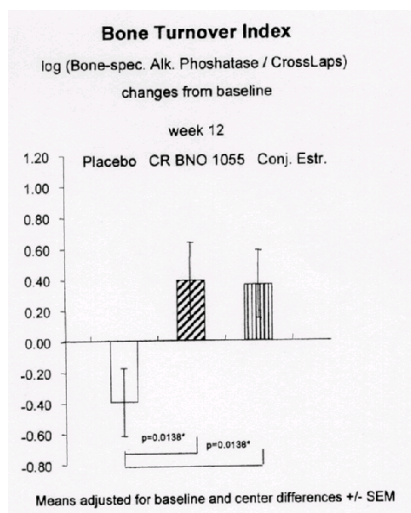
Influence of Red Clover avoiding ablatio of the endometrium due to servere bleeding disorders in premenopausal women

n=20
6 month treatment

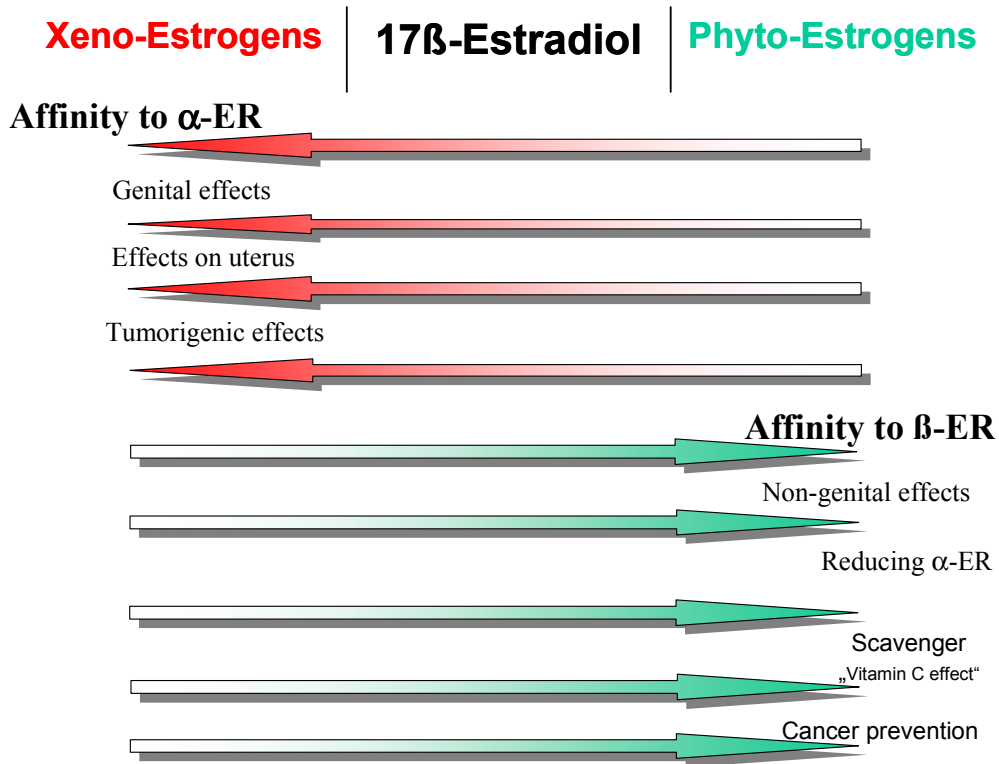


Obr. 11

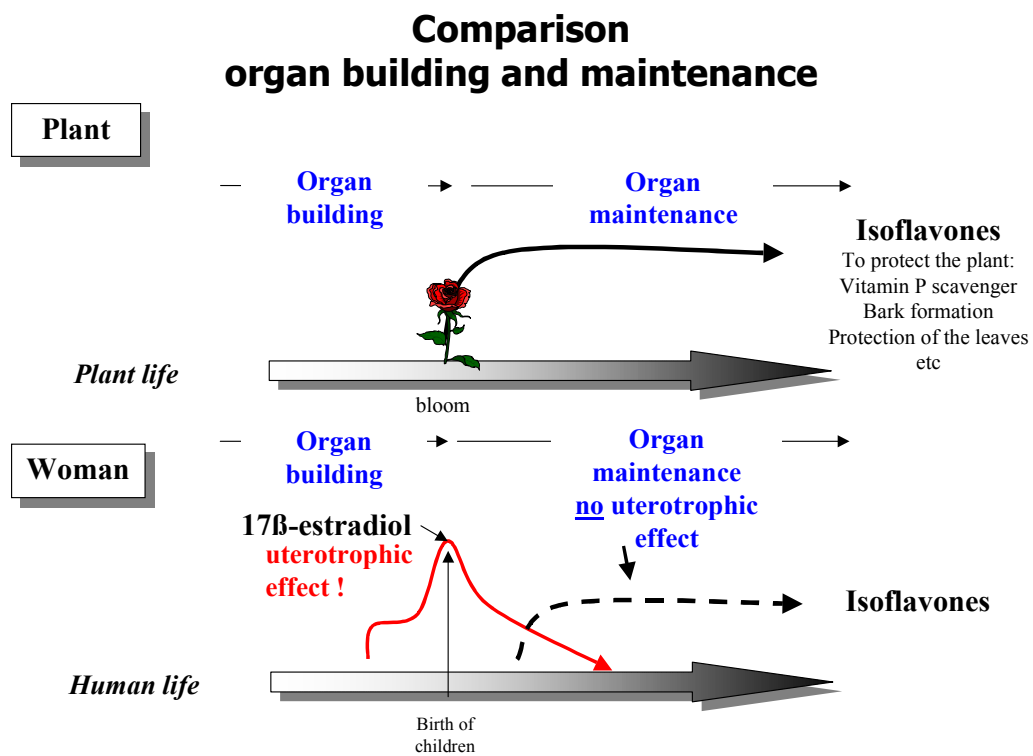
Effect of *Cimicifuga racemosa* on bone and pulsatility of LH in a rat model



Obr. 12



Obr. 13



Obr. 14