

11. světový kongres o menopauze (Buenos Aires, 18. – 22. října 2005)

Odborníci potvrzují, že červený jetel je mnohem víc než jen mírná alternativa pro potíže v přechodu

Od 18. do 22. října, pod záštitou mezinárodní společnosti pro menopauzu, diskutovali přední odborníci v Buenos Aires na 11. Světovém kongresu o menopauze o nejnovějších objevech a směrech týkajících se menopauzy. Poté, co byly publikovány výsledky studií WHI a „Milion Women Study“, které rozvířily mezi lékaři a pacientkami nejistotu o bezpečnosti hormonální terapie, více než 3.500 zúčastněných lékařů projevilo zájem o přírodní alternativy pomáhající léčit potíže vznikající v přechodu.

Z přírodních alternativ pro léčení klimakterických potíží byly jako nejlepší klasifikovány izoflavony. Diskutováno bylo zejména o izoflavonech červeného jetele, který pochází z evropských zemí.

Následující shrnutí nabízímaly přehled týkající se nejnovějších zjištění v oblasti izoflavonů.

Lila Nachtigallová, profesorka porodnictví a gynekologie na lékařské univerzitě v New Yorku, hovořila ve své přednášce o klinické účinnosti izoflavonů zejména u středních až těžkých klimakterických potíží jako jsou – kromě změny v životním stylu – omezení kofeinu a nikotinu nebo posílení fyzického cvičení. Profesorka Nachtigallová prezentovala několik studií týkajících se bezpečnosti (např. účinek izoflavonů na endometriální hustotu), rozdílného dávkování, úlevy od vazomotorických symptomů a dále studie, které hodnotily účinek tzv. fytoestrogenu na lipidy, arteriální shodu a šetrný účinek na kosti. Podle jejího názoru jsou izoflavony bezpečnou alternativou, která ženám v přechodu nabízí přiměřené výhody. Profesorka Nachtigallová také představila pokyny pro terapii, založené na vážnosti symptomů – od terapie týkající se nového přístupu k životnímu stylu, až po doplňkové a alternativní léky, jako jsou izoflavony červeného jetele jako hlavní terapie pro ženy s mírnými nebo středními symptomy.

O tématu bezpečnosti hovořil také na své přednášce **doktor Martin Imhof, člen oddělení pro gynekologickou endokrinologii a porodnost z lékařské univerzity ve Vídni.**

Doktor Imhof představil studii, která se pokoušela charakterizovat funkční následky zvýšené spotřeby fytohormonu na mRNA vzoru buněk. V této studii byl technikou Affymetrix zkoumán účinek „přírodního“ červeného jetele a výtažku se směsí rafinovaného a „syntetického“ genisteinu a daidzenu na buněčnou řadu rakoviny prsu MCF-7 a buněčnou řadu rakoviny prostaty LNCaP. Jedním z hlavních zjištění bylo, že v porovnání s genisteinem a daidzenem červený jetel nestimuloval vytlačení MT (metallothionein), kdežto u zvýšeného vytlačování MT-2A in vivo bylo ukázáno, že je spojeno se zvýšeným růstem buněk rakoviny prsu. Doktor Imhof řekl, že z těchto údajů je možno usuzovat, že přírodní složení fytohormonů, které se nacházejí v rostlinách jako je červený jetel, je vyrovnanější a proto je bezpečnější než jednotlivé rafinované syntetické fytohormony.

Profesor Stephen Barnes PhD. z fakulty farmakologie a toxikologie Alabamské univerzity v Birminghamu, USA na své přednášce představil velmi hluboký přehled týkající se fytoestrogenů, jejich původu, chemické struktury a analýzy. Podrobně popsal metody (např. Reversephase HPLC), kterými lze získat chemický otisk různých fytoestrogenů obsažených v potravinách nebo potravinových náhražkách vyrobených z různých druhů rostlin, jako je např. červený jetel, sója nebo kořen Kudzu. Dalším tématem byl metabolismus těchto rostlinných sloučenin. Profesor Barnes ukázal, že fytoestrogeny a metabolity mohou být ve fyziologických pododdílech, jako je prostatická tekutina, přítomny ve vysokých koncentracích. Podobně jako profesor Adlercreutz tvrdí, že pouze jeden ze tří lidí je schopen produkovat equol, což je hlavní oběžný izoflavonový (bakteriální) metabolit. Tento a jiné procesy komplexní chemie fytoestrogenů po jejich konzumaci mohou být jedním z vysvětlení pro různé fyziologické vlastnosti u jednotlivých lidí.

Profesor Dr. Johannes Huber, prezident Rakouské společnosti pro menopauzu, oznámil před světovým tiskem, že léčba klimakterických potíží by měla být individuálně přizpůsobena různým symptomům každé pacientky. Na své přednášce hovořil o možných indikacích pro izoflavony s přihlédnutím k užítku a možným rizikům takové terapie. Prezentoval také několik studií týkajících se osteopreventivních účinků izoflavonů u žen v přechodu, díky stabilizace vitamínu D, pozitivních účinků na kůži a na kardiovaskulární systémy (skrze zvýšenou syntézu prvku snižujícího tělesný krevní tlak).

Profesor Alois Jungbauer z Biotechnologické fakulty Univerzity přírodních věd a aplikované biologie ve Vídni, přednesl některá z nových základních molekulárních zjištění týkajících se negenomických a genomických účinků fytoestrogenů.

Pro estrogenovou aktivitu byl prozkoumán soubor rostlinných výtažků z požitelných rostlin. Tato aktivita je uplatňována čtyřmi různými mechanismy – estrogenovým receptorem alfa, estrogenovým receptorem beta a membránou související s estrogenovým receptorem. Podle profesora Jungbauera by souvislost této aktivity s různými receptory a jejich možné preventivní mechanismy pro různé nemoci měla být zkoumána v dalších testech.

Profesor A. Genazzani, bývalý prezident Mezinárodní společnosti pro menopauzu, informoval o možném ochranném účinku izoflavonů červeného jetele na vaskulární systém. Stimulace endothelia NO Synthetase (eNOS) izoflavonů červeného jetele in-vitro buněčné kultury lidského endothelia byla zdokumentována na univerzitě v Pise, Fakulta pro reprodukční medicínu a dětský vývoj. NO (nitrogen monoxide) hraje v kardiovaskulárním systému důležitou ochrannou roli – rozšiřuje krevní cévy a snižuje krevní tlak, omezuje hromadění trombocytů a jejich lepení se na vaskulární stěnu.

Velký zájem vzbudila přednáška **Dr. Petra A. Chedraue z Univerzity v Santiagu de Guayaquil v Ekvádoru**. Dvojitá slepá randomizovaná klinická studie s placebem, které se zúčastnilo šedesát žen s klimakterickými potížemi, prokázala, že příjem izoflavonů červeného jetele ukázal ve srovnání s placebem významné snížení klimakterických potíží, jako jsou návaly horka, pocení, poruchy spánku a/nebo zlepšení vnikání vlhkosti do vaginální výstelky a snížení hladiny triglyceridů. Tato klinická studie byla uskutečněna mezinárodně stejně jako in-vitro studie univerzity v Pise a studie s „menoflavonem“ – výrobek rakouské společnosti Melbrosin – prezentovaná Dr. Imhofem.

Ve zkratce, četné přednášky a diskuze o izoflavonech ukázaly trendy, že fytoestrogeny slibují mnohem větší možnosti než jen to, že se jedná o jemnou přírodní výpomoc při mírných až středně těžkých klimakterických potížích.

Izoflavony poskytují soubor pozitivních vlastností, jako jsou protizánětlivé nebo antioxidantní účinky, vitaminizace vitamínu D, stimulace endothelia NO-Synthetase a také úprava aktivity pohlavního steroidně-metabolického enzymu. To vše vede k hypotéze, že izoflavony působí pozitivně na kardiovaskulární a kosterní systém. Podle posledních studií nepřináší přijímání izoflavonů žádné riziko pro pacientčina prsa. Právě naopak – je možné, že izoflavony mají ochranný účinek proti rakovině prsu. Vysoce kvalitní a vědecky prozkoumané přípravky z červeného jetele se tudíž mohou stát jednou z možností pro ženy v přechodu, a to nejen při léčbě klimakterických potíží.

Klinická účinnost izoflavonů červeného jetele

Peter Chedraui - ředitel Institutu biomedicíny, Katolická univerzita, Guayaquil - Ekvádor.

Věk, kdy se ženy dostávají do přechodu, je v Latinské Americe díky sociálně-demografickým rozdílům¹ nižší. Vysoká intenzita klimakterických symptomů se objevuje zejména u ekvádorských žen s nižším příjmem². Z tohoto důvodu je kvalita života latinsko-americké ženy přímým následkem přechodného věku a intenzity symptomů. Ženy po celém světě získávají výhody HT pro zmírnění klimakterických syndromů a pro prevenci osteoporózy a jiných problémů vztahujících se k tomuto věku³. Nicméně, shoda mezi vyspělými a rozvojovými zeměmi je velmi nízká a vztahuje se k takovým faktorům jako jsou např.: vedlejší účinky, implikované náklady, chudoba, nedostatečná zdravotní péče a strach z rozvíjející se rakoviny^{4, 5}. S ohledem na poslední zmíněné, používání HT bylo ještě více sníženo poté, co byla zveřejněna neočekávaná zjištění studie Women's Health Initiative (WHI), ve které jedna HT životospráva prokázala výrazně zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod a rakoviny prsu^{6, 7}. Ideální HT by měla efektivně léčit klimakterické symptomy, přinášet co nejméně vedlejších účinků a být přijata a jednoduše zvládnuta lékařskou komunitou a nemělo by být nutné ji nadále komplikovaně sledovat.

Přestože taková ideální léčba neexistuje, fytoestrogeny se tomuto klinickému profilu blíží. Tyto molekuly získané z rostlin, prezentovány zejména izoflavony, projevují estrogenické účinky^{8, 9}. I když nejsou tak účinné jako konvenční estrogenové sloučeniny, jejich vázání selektivního β estrogenového receptoru (ER) umožňuje pozitivní účinek na kosti, vagínu, mozek i kardiovaskulární systém bez vedlejších účinků na dělohu a prsa, což z nich činí výbornou alternativu k HT, zejména pro vysoce ohrožené ženy¹⁰⁻¹². Mezi ženami a vědci se objevuje zvýšený zájem o izoflavony získané z výtažků červeného jetele (*Trifolium pratense*), což je druh fytoestrogenu, a přestože některé studie přinesly protikladné výsledky, obecně se mluví o jejich pozitivním účinku¹³⁻¹⁶. Na druhou stranu, údaje poskytnuté z klinických šetření jsou v Latinské Americe stále vzácné^{17, 18}. V Ekvádoru byly nedávno oznámeny informace o blahodárných účincích výtažků izoflavonů červeného jetele na vagínu, profil lipidů a klimakterické symptomy u žen v přechodu¹⁸.

Reference

1. Garrido-Latorre F, Lazcano-Ponce EC, López-Carillo L, Hernández-Avila M. Age of natural menopause among women in México City. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53:159-66.
2. Sierra B, Hidalgo LA, Chedraui PA. Measuring climacteric symptoms in an Ecuadorian population with the Greene Climacteric Scale. *Maturitas* 2005; In press
3. Palacios S. Current perspectives on the benefits of HRT in menopausal women. *Maturitas* 2000;35:3-9.
4. Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P. Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat* 1999;4:191-210.
5. Blumel JE, Castelo-Branco C, Riquelme R, Araya H, Jaramillo P, Tacla X et al. Use of hormone replacement therapy among Chilean women: a comparison between socioeconomic levels. *Menopause* 2002;9:377-80.
6. The Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principles results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial *JAMA* 2002;288:321-33.
7. Blumel JE, Castelo-Branco C, Chedraui PA, Binfa L, Dowlani B, Gomez MS, Sarra S. Patients' and clinicians' attitudes after the Women's Health Initiative study. *Menopause* 2004; 11:57-61.
8. Miksicek RJ. Commonly occurring plant flavonoids have estrogenic activity. *Mol Pharmacol* 1993;44:37-43.
9. Miksicek RJ. Interaction of naturally occurring nonsteroidal estrogens with expressed recombinant human estrogen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;49:153-160.
10. Dornstaeder E, Jisa E, Unterrieder I, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A. Estrogenic activity of two standardized red clover extracts (Menoflavon®) intended for large scale use in hormone replacement therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;78:67-75.
11. Lichtenstein AH. Soy protein, isoflavon and cardiovascular disease risk. *J Nutr* 1998; 128:1589-1592.
12. Verma SP, Goldin BR, Lin PS. The inhibition of the estrogenic effects of pesticides and environmental chemicals by curcumin and isoflavonoids. *Environ Health Perspect* 1998; 106:807-812.
13. van de Weijer PH, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* 2002;42:187-93.
14. 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 ;8:259-65.
15. Knudson TM, Ensrud KE, Blackwell T, Ettinger B, Wallace R, Tice JA. Effect of isoflavones on lipids and bone turnover markers in menopausal women. *Maturitas* 2004;48:209-18.
16. Atkinson C, Compston JE, Day NE, Dowsett M, Bingham SA. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2004;79:326-33.
17. Jeri AR. The use of an isoflavone supplement to relieve hot flushes. *The Female Patient* 2002;27:35-7.
18. Hidalgo L, Chedraui P, Morocho N, Ross S, San Miguel G. [The beneficial effects of isoflavones derived from red clover extracts over vagina, lipid profile and symptoms in menopausal women]. *Rev Medicina* 2005; in press

Izoflavony jetele červeného a vaskulární účinky

A.R. Genazzani, C. Scorticati, X. Fu, M.S. Giretti, A.Caruso, C. Baldacci, S. Garibaldi, L. Fornari, T. Simoncini.

Fakulta reprodukční medicíny a dětského vývoje, Univerzita v Pise, Itálie

Ve zkoumání po bezpečnějších přístupech k HRT si velkou popularitu získalo používání estrogenů pocházejících z rostlin, které jsou obecně označovány jako „fytoestrogeny“. Tyto sloučeniny mohou být extrahovány z různých zdrojů, jako jsou např. sojové fazole nebo červený jetel (*Trifolium Pratense*), přičemž výtažky jsou charakterizovány jako různé sloučeniny. Červený jetel obsahuje čtyři izoflavony: biochanin A, formononetin, genistein a daidzein. Všechny tyto sloučeniny projevují slabou estrogenickou aktivitu a ve střevě procházejí extenzivním metabolismem, kdy biochanin A a formononetin jsou proměněny v genistein a daidzein. Účinky fytoestrogenů na kardiovaskulární systém nejsou dobře známy a zatím nebyly popsány žádné přímé aktivity na vaskulární buňky. Současné klinické důkazy naznačují neutrální nebo dokonce blahodárné účinky používání izoflavonů na náhradní známky vaskulárních rizik. Tyto studie se shodují zejména tehdy, kdy jsou použity deriváty červeného jetele a naznačují proto, že zejména tyto sloučeniny by mohly být zajímavé jako alternativní použití místo tradičního HRT, a to z kardiovaskulárního bezpečnostního hlediska. Navíc rostoucí důkazy z naší laboratoře i laboratoří jiných skupin ukazují, že když se v experimentálních systémech použijí pro regulaci lidských vaskulárních buněk sloučeniny červeného jetele, mohou být viděny pozitivní účinky na syntézu a uvolňování vazodilátorních prostředníků, jako je oxid dusičný. Mimo to lze také pozorovat výrazné protizánětlivé účinky díky zábraně vytlačování aterogenních adhezivních molekul endoteliálními buňkami. Závěrem, izoflavony získané z červeného jetele jsou účinné pro léčbu klimakterických symptomů a stále nové důkazy ukazují, že tyto sloučeniny mohou být také bezpečné a pravděpodobně i blahodárné pro kardiovaskulární systém.

Možné indikace izoflavonů – výhody a rizika?

J.C.Huber, Fakulta gynekologické endokrinologie a reprodukční medicíny, Univerzitní nemocnice ve Vídni, Rakousko.

V tomto okamžiku, náhodně provedené studie demonstují osteopreventivní účinky izoflavonů u žen po menopauze. Izoflavony stabilizují vitamín D nejen v kostech, ale také v endokrinních tkáních. Kombinace mezi kalcíem vitamínu D a izoflavonem se zdá být užitečnou pro osteopreventivní účely. Byly také provedeny studie, které předvedly pozitivní účinek izoflavonů na pokožku a na kardiovaskulární systémy. Izoflavony stimulují endothelial NO – synthese, který snižuje krevní tlak. Existuje spousta zpráv naznačujících terapeutický účinek izoflavonů na náhlé návaly horka, které ženy prožívají během přechodu, ale existují i zprávy, které nevykazují žádný účinek na tento syndrom. Otázka izoflavonů a rakoviny prsu byla v minulosti mnohokrát probírána. Máme náhodně provedené studie, které neprokazují žádné příznivé účinky izoflavonů na prsa, ale také neprokazují žádné nepříznivé účinky.

Z anglického originálu přeloženo v lednu 2006



THE NEW ROLE OF PHYTOHORMONES FOR MENOPAUSAL SYMPTOMS

SYMPOSIUM

Saturday, October 22, 2005; 13.00 to 14.30

Sheraton Hotel / Libertador B

CHAIR

Markus Metka
President of the Austrian Menopause Society

Wolfgang Clementi
Secretary of the Austrian Menopause Society

LECTURES

Possible indications of isoflavones - benefits and risks?

Johannes C. Huber
Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, University Hospital Vienna, Austria

Red clover isoflavones and vascular effects

Andrea Genazzani
Department of Reproductive Medicine and Child Development, Section of Gynecology and Obstetrics, University of Pisa, Italy

Do phytohormones cause changes in genome activity?

Martin Imhof
Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, University Hospital Vienna, Austria

Clinical efficacy of red clover isoflavones

Peter A. Chedraui
Institute of Biomedicine, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

Non-genomic and genomic effects of estrogens and phytoestrogens

Alois Jungbauer
Institute of Applied Microbiology, University of Natural Resources and Applied Life Science, Vienna, Austria



MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA



AUSTRIAN MENOPAUSE SOCIETY