

Fytoestrogeny z jetele lučního

Marie Kašparová

Katedra farmakognozie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Fytoestrogeny představují různorodou skupinu rostlinných látek většinou fenylpropanového metabolismu, které napodobují svou strukturou živočišné estrogény a mají různé úrovně estrogenní aktivity. Nejaktivnější fytoestrogeny jsou izoflavony, zejména daidzein a genistein. Také izoflavony z jetele lučního (*Trifolium pratense* L., *Fabaceae*) zmírňují menopauzální symptomy a mají význam při prevenci osteoporózy, nádorových a kardiovaskulárních onemocnění.

Klíčová slova: menopauza, fytoestrogeny, *Trifolium pratense* L., daidzein, genistein.

Phytoestrogens from red clover

Phytoestrogens are a diverse group of plant substances, mostly phenylpropanoid metabolism, which imitate the structure of animal estrogens and have different levels of estrogenic activity. The most active phytoestrogens are the isoflavones daidzein and genistein, especially. Also the isoflavones from red clover (*Trifolium pratense* L., *Fabaceae*) reduce menopausal symptoms and are relevant in the prevention of osteoporosis, cancer and cardiovascular disease.

Key words: menopause, phytoestrogens, *Trifolium pratense* L., daidzein, genistein.

Fytoestrogeny

Nejúčinnější prostředek ke zmírnění menopauzálních symptomů (1) je hormonální substituční terapie (HST). V posledních letech však stoupá zájem také o alternativní způsob léčby. Možné řešení představují přípravky s obsahem fytoestrogenů, jejichž užívání není spojeno s riziky typickými pro HST (např. tromboembolické choroby, výskyt karcinomu prsu a endometria) (2–4). Tyto přípravky jsou vhodnou alternativou pro ženy v premenopauzálním období, u nichž se začínají objevovat některé ze symptomů blížící se menopauzy, dále pro ženy s kontraindikacemi pro hormonální substituční léčbu (např. ženy s vysokým krevním tlakem, hlubokou žilní trombózou nebo křečovými žilami) a pro ženy, které z jakýchkoli důvodů odmítají HST. Výhodou také je, že tyto přípravky nezpůsobují váhový přírůstek.

Fytoestrogeny jsou rostlinné látky rozmanité chemické povahy, které mají základní vlastnost navozovat různě silný estrogenní účinek. Na rozdíl od živočišných estrogenů se však nejedná o steroidy, ale většinou jde o produkty fenylpropanového metabolismu. Největší praktický význam mají izoflavonoidy, flavonoidy, lignany, kumestany a stilbeny. Chemická povaha, výskyt a mechanismus působení fytoestrogenů jsou popsány v řadě dostupných publikací (5–8).

Nejaktivnější fytoestrogeny jsou izoflavony, především daidzein a genistein, které se nacházejí hlavně v bobovitých rostlinách, například také v jeteli lučním.

Charakteristika jetele lučního

Jetel luční (nazývaný často červený jetel) roste na bohatých, suchých až mírně vlhkých půdách,

především na loukách, stráních, v příkopech nebo okrajích cest. Je také pěstován na polích jako hospodářská plodina v různých vyšlechtěných odrůdách. Je to významná medonosná rostlina. Dvacet milionů opylených květů dává 1 kg medu a 30 kg semene. Poskytuje píce bohatou bílkoviny a minerálními látkami (9, 10).

Trifolium pratense L. (*Fabaceae*) je vytrvalá (u některých kulturních forem jen 2 až 3letá) bylina s dlouhým křídlovým rozvětveným kořenem. Lodyhy mají 3–5 článků jsou přímé, vystoupavé až poléhavé, jednoduché nebo chudě větvené, 20 až 100 cm vysoké. Jsou bělavě chlupaté nebo téměř lysé, často načervenalé. Listy jsou trojčetné střídavé, spodní dlouze řapíkaté, prostřední a horní s řapíky kratšími až přisedlé, s palisty. Lístky jsou podlouhle kopinaté, téměř celokrajné, obvejčité až široce okrouhlé. Obvykle jsou na líci lysé, často s příčnou půlměsíčitou bělavou nebo červenohnědou skvrnou. Na spodní straně jsou přisedlé chlupaté a na okraji brvitě. Na lodyze bývají 1–3 hlávkovitá květenství rozmístěná tak, že postranní vyrůstají v paždí listů a hořejší je zdánlivě vrcholové. Jsou kulatá nebo vejčitá, polozakřtá velikými palisty podpůrných listů. Hlávky se skládají z drobných 13 až 20 mm dlouhých, červených, karmínově růžových nebo vzácně bílých květů. Oboupohlavní květy jsou přisedlé, bez listenů, složené z desetižilného kalichu a ze spodu srostlé motýlovité koruny. Kalich je tvaru trubkovitě zvonovitého, zbarvený bělozeleně nebo načervenalé, vně je krátce chlupatý a má dolní zub delší. Koruna má horní plátek (pavéza) delší než oba postranní plátky (křídla) a ty jsou delší než dva spodní srostlé v tupý čunek. Plodem je nepukavý, vejčitý, tence

Prakt. lékař. 2013; 9(4–5): 201–203

Obrázek 1. Jetel luční s hlávkami květů (12)



blanitý, jednosemenný lusk otevírající se víčkem. Semena jsou nesouměrně srdcovitá, hladká, lesklá, zploštělá, žlutá až pískově hnědá (11).

Jetel luční kvete od května do října. Jako droga se používají nerozpadlé hlávky – *Trifolii pratensis flos* (není uvedena v lékopise). Sbírají se v počátku květu. Odkvétající droga je méně hodnotná, jelikož hlávky při sušení hnědnou a rozpadají se. Droga se suší rychle v tenkých vrstvách. Je možno ji na jeden den vystavit přímému slunci a poté ji dosušit na stinném a vzdušném místě. Pokud sušíme umělým teplem, pak by neměla být teplota sušení větší než 35 °C. Poměr seschnutí se udává asi 6:1. Během skladování je třeba drogu chránit před vlhkostí a světlem, neboť je značně náchylná ke změně kvality. Kvalitní droga si zachovává původní

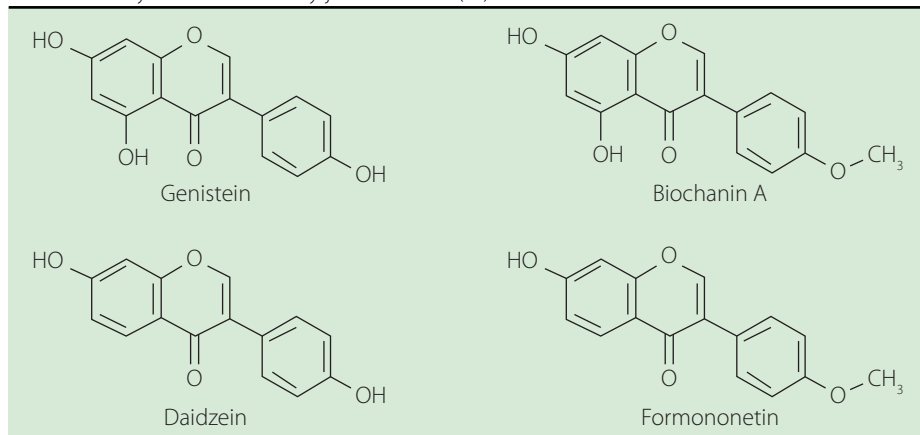
barvu, případně nepatrně ztmavne, barva se ale nesmí změnit do rezavé (9).

Fytoestrogeny z jetele lučního

Spektrum obsahových látek v jeteli lučním je poměrně široké. Zahnuje flavonoidy, izoflavonoidy, třísloviny a další fenolické látky, saponiny, organické kyseliny (salicylová, šťavelová, kumarová, hroznová aj.), barviva, silici, salicyláty, bílkoviny, vitaminy (vitamin A, C, B-komplex), vápník, hořčík, železo. Z hlediska možného terapeutického využití jsou nejdůležitější izoflavonoidy a flavonoidy. Jejich obsah je v *Trifolium pratense* L. poměrně vysoký. U izoflavonoidů se uvádí obsah 1–2% v sušině. V kořenech, stoncích a listech jetele se nachází srovnatelné množství izoflavonoidů, méně jich je v květech. V jeteli lučním se vyskytují hlavně 4 izoflavony (genistein, daidzein, biochanin A, formononetin). Biochanin A (4'-methoxyderivát genisteinu) a formononetin (4'-methoxyderivát daidzeinu) představují methylované předstupně, které jsou v lidském těle, pravděpodobně v tlustém střevě, metabolizovány na prakticky nejvýznamnější fytoestrogeny genistein (4', 5,7-trihydroxyizoflavon) a daidzein (4', 7-dihydroxyizoflavon). Jetel obsahuje široké spektrum aktivních izoflavonů. Oproti tomu sója obsahuje pouze dva izoflavony (daidzein a genistein), které jsou vázány na proteiny a tuky, a proto musí být nejdříve hydrolyzovány ve střevě. Také v jeteli jsou látky, zejména různé typy glykozidů, jako např. genistin (genistein-7-glukozid) a trifolin (kvercetin-3-glukofuranozid), které jsou estrogenně aktivní až po metabolické přeměně v organizmu konzumenta nebo podléhají dalším přeměnám vlivem působení střevní bakteriální flóry. Významná je rovněž konverze daidzeinu činností mikrobioty na 5-equol, který je estrogenně ještě aktivnější (7, 13–16).

Uvedené izoflavonoidy jetele lučního díky strukturální podobnosti se 17 β -estradiolem vykazují aktivitu na estrogenních, progesteronových či androgenních receptorech, a to s různou afinitou i vnitřní aktivitou, což pravděpodobně stojí v pozadí jejich vyšší bezpečnosti v porovnání s klasickými přípravky s obsahem pohlavních hormonů. Velice podstatná se zdá být nižší afinita všech 4 izoflavonů k α -estradiolovému receptoru (α -ER) před β -estradiolovým (β -ER). Zatímco β -ER se nachází převážně v kostech, v epitelu krevních kapilár, prostatě a vyšších centrech CNS, α -ER je přítomen zejména v prsní a děložní tkáni. Tento fakt by mohl vysvětlovat prospěšný vliv jetele na funkci myokardu a cév a jeho roli v prevenci osteoporózy a kardiovaskulárních nemocí. U izoflavonů z jetele lučního byl rovněž popsán výrazný inhibiční účinek na aromatázu (snížení tvorby 17 β -estradiolu

Obrázek 2. Významné izoflavony jetele lučního (16)



ve specifických tukových tkáních, jako je např. prsní tkáň, která je bohatá na aromatázu), což naznačuje protinádorový účinek na tumory, jejichž růst závisí na přítomnosti 17 β -estradiolu. Genistein, biochanin A a equol jsou kompetitivní inhibitory 5- α -reduktázy a snižují tak lokální koncentraci dihydrotestosteronu (hlavního androgenu v prostatě), což může být velice významné u pacientů s karcinomem prostaty (7, 17, 18, 19, 21).

Vzhledem k širokému spektru obsahových látek lze u jetele lučního kromě fytoestrogenních účinků uvést i další uplatnění, jako např. adstringens, dezinficiens, expektorans. Droga se používá v lidovém léčitelství zevně k dezinfekci hnisavých ran a ekzémů nebo při zánětech dutiny ústní, vnitřně při léčbě infekcí gastrointestinálního traktu (22).

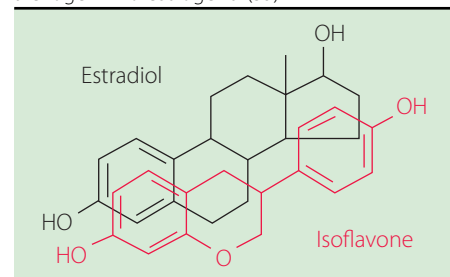
Droga se podává se ve formě nálevu (čaje): 2 lžice sušeného květu jetele lučního se přelije 0,5 l vroucí vody a nechá se asi 5 minut odstát, přecedí se. Pije se teplé 2–3x denně. Čaj lze užívat i po delší období a přidávat ho do čajových směsí. Upozornění: Kvůli obsahu fytoestrogenů není vhodný pro pacienty, kteří prodělali endometriózu, rakovinu prsu, vaječníku nebo dělohy.

Standardizovaný extrakt z *Trifolium pratense* je obsažen v řadě přírodních přípravků dostupných na našem trhu. Množství extraktu v jedné tobolce se obvykle pohybuje v rozmezí 40 až 80 mg. Zpravidla se užívá perorálně 1 tobolka denně během jídla, zapíjí se tekutinou.

Zdroje fytoestrogenů a potravní doplňky

Největší praktický význam mají izoflavonoidy, které se hojně vyskytují v bobovitých rostlinách (čeleď *Fabaceae*). Kromě jetele lučního se používá hlavně sója luštinatá (*Glycine max*). Nejvýznamnějším zdrojem fytoestrogenů ze skupiny lignanů je lněné semeno (*Linum usitatissimum*, *Linaceae*). Významné fytoestrogenní účinky má také ploštičník hroznovitý (*Cimicifuga racemosa*, *Ranunculaceae*), u kterého se předpokládá, že část jeho účinků může být zprostředkována

Obrázek 3. Porovnání struktury endogenního a exogenního estrogenu (35)



že část jeho účinků může být zprostředkována mechanismy nezávislými na estrogenních receptorech, například prostřednictvím serotoninových receptorů (1, 6). Dalšími především potravinovými zdroji jsou např. semena slunečnice (*Helianthus spp.*, *Asteraceae*), máku (*Papaver sp.* *Papaveraceae*), vlašské ořechy (*Juglans regia* L., *Juglandaceae*), a dále různé druhy brukve zelné – červené hlávkové zelí, brokolice, květák (*Brassica oleracea*, *spp.*, *Brassicaceae*), ale i chmelová šišťice (*Humulus lupulus*, *Cannabaceae*). Obsah fytoestrogenů v dalších plodinách, které se zařazují do lidského jídelníčku (cizrna, hrách, fazole, čočka, vaječnice, rajčata, brusinky, jahody, jablka, ledový salát, čaj), je řádově nižší, ale rovněž nezanedbatelný (23, 24).

Extrakty těchto rostlin, především ze sóji a jetele, jsou podstatou většiny potravních doplňků (1, 21), které jsou doporučované jako vhodná přírodní alternativa ke klasické hormonální substituční terapii. Mezi dostupné potravní doplňky s obsahem jetelových izoflavonů patří například FEMIFLAVON, MENOFLAVON, MINAPENT BALANCE. Přípravky SARAPIS SÓJA, ČERVENÝ JETEL PLUS SOJA obsahují směs izoflavonů ze sóji a jetele. Přípravek MABELLE je kombinací extraktů ze lnu setého a jetele lučního (směs lignanů a izoflavonoidů). IVE INKONTINSTOP obsahuje směs izoflavonů z natě jetele lučního a sóji, lignanů ze semen lnu setého a flavonolignanů

ze semen ostropestřce mariánského. MINAPENT SE ŠALVĚJÍ je příkladem preparátu s obsahem jetele lučního a ploštičníku hroznovitého (6).

Klinické zkušenosti s podáváním fytoestrogenů

Ačkoli klinickému hodnocení fytoestrogenů je již mnoho let věnována velká pozornost, výsledné studie podávají poměrně nejednotný obraz jejich klinické účinnosti. Může to být dáno například rozdílným složením přípravků, individuálními schopnostmi pacientů konvertovat podávané fytoestrogeny na účinnější látky, či důsledkem poměrně malého počtu studií, které by splňovaly přísná kritéria. Nicméně je zřejmé, že mezi výzkumnými pracovníky a lékaři vzrůstá zájem o izoflavony získané z extraktu jetele lučního. To potvrzuje řada klinických studií, které prokázaly, že příjem izoflavonů z jetele lučního ve srovnání s placebem významně snižuje klimakterické potíže, jako jsou návaly horka, poruchy spánku a deprese, suchost sliznic, hypertenze, a má nezanedbatelný význam při prevenci osteoporózy, kardiovaskulárních a nádorových onemocnění (25–32). Z četných publikací, přednášek a diskuzí vyplývá (33, 34), že izoflavony jetele lučního (pocházejícího především z evropských zemí) slibují mnohem větší možnosti než jen to, že se jedná o jemnou přírodní výpomoc při mírných až středně těžkých menopauzálních potížích. I přesto, že stále ještě existuje řada nezodpovězených otázek a nové poznatky přinášejí často i nové problémy, se zdá, že příznivý vliv těchto fytoestrogenů na lidské zdraví převažuje nad případnými riziky.

Také jiné druhy *Trifolium* (*T. repens* L., *T. resupinatum* L., *T. pallidum* Waldst. & Kit., *T. alexandrinum* L.) vykazují biologickou aktivitu (antioxidační, protizánětlivou) a potenciální léčebné účinky. Nicméně terapeutické využití těchto druhů je omezeno nedostatkem klinických dat a jsou potřebné další výzkumy. Jetel plazivý (*Trifolium repens*) obsahuje fytoestrogeny

v menším množství než jetel luční, převažují zde lignany nad izoflavony. Výsledky předběžných studií biologické aktivity jetele plazivého ukazují zejména na anthelmintické účinky (36).

Literatura

1. Malý J, Doseděl M. Volně prodejné přípravky používané v peri- a postmenopauze. *Prakt Lékárny* 2012; 8(4): 181–186.
2. Rymer J, Wilson R, Ballard K. Making decisions about hormone replacement therapy. *BMJ* 2003; 326: 322–326.
3. Pfister-Hotz G, Maier B. Phytotherapie in der Gynäkologie. *Z Phytother* 2003; 24: 30–36.
4. 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: 321–333.
5. Lapčík O, Sosvorová L. Fytoestrogeny a jejich využití v menopauze. *Interní Med* 2011; 13(1): 38–42.
6. Stárka L. Fytoestrogenní přípravky v peri- a postmenopauze. *Interní Med* 2011; 13(7 a 8): 300–304.
7. Sosvorová L, Bičíková M, Kaňová N, Lapčík O. Fytoestrogeny a menopauza. *DMEV* 2010; 13: 135–138.
8. Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol* 2010; 31: 400–419.
9. Korbelař J, Endris Z. Naše rostliny v lékařství. Praha: Avicenum 1981: 178.
10. Gran J, Jung R, Münker B. Bobulovité užitečné a léčivé rostliny, Praha: Ikar 1996: 102.
11. Slavík B, et al. Květena České republiky 4. Praha: Academia 1995: 474.
12. <http://www.e-herbar.net/main.php> 5. 3. 2013.
13. Sabudak T, Guler N. Trifolium L. – A Review on its Phytochemical and Pharmacological Profile. *Phytother Res* 2009; 23: 439–446.
14. Krenn L, Unterrieder I, Ruprechter R. Quantification of isoflavones in red clover by HPLC. *J Chromat* 2002; 777: 123–1268.
15. Saviranta NM, Julkunen-Tiitto R, Oksanen E, Karjalainen RO. Red clover (*Trifolium pratense* L.) isoflavones: root phenolic compounds affected by biotic and abiotic stress factors. *J Sci Food Agric* 2010; 90: 418–423.
16. Lin L, et al. LC-ESI-MS Study of the Flavonoid Glycoside Malonates of Red Clover (*Trifolium pratense*). *J Agricul Food Chem* 2000; 48(2): 354–365.
17. Kaurinovic B, et al. Antioxidant Profile of *Trifolium pratense* L. *Molecules* 2012; 17(9): 11156–11172.
18. Chen H-Q, et al. Protective effect of isoflavones from *Trifolium pratense* on dopaminergic neurons. *Neurosci Res* 2008; 62(2): 123–130.
19. Gürhan G, et al. Quantitative analysis of isoflavones in 11 *Trifolium* spec. from Turkish flora and in some commercially available *Trifolium* products. *Planta Med* 2010; 76(12): 1335–1335.
20. Mueller M, Jugbauer A. Red clover extract: a putative source for simultaneous treatment of menopausal disorders and the metabolic syndrome. *Menopause* 2008; 15: 1120–1131.

21. Beck V, et al. Phytoestrogens derived from red clover: An alternative to estrogen replacement therapy? *J Steroid Biochem Molec Biol* 2005; 94(5): 499–518.
22. Mika K. Fytoterapia pre lekárov, 2. vydání. Martin: Osve-ta 1991: 216.
23. Lapčík O. Endocrinological aspects of dietary habits. *Czech J Food Sci* 2004; 22: 29–38.
24. Ososki AL, Kennelly EJ. Phytoestrogens: a Review of Present State of research. *Phytother Res* 2003; 17: 845–869.
25. Van de Veijer PH, Barentsen R. Isoflavones from red clover (*Promensil*) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* 2002; 45: 187–193.
26. Atkinson C, Compston JE, Day NE, et al. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 326–333.
27. Usui T. Pharmaceutical Prospects of Phytoestrogens. *Endocrinol J* 2006; 523: 7–20.
28. Mense SM, et al. Phytoestrogens and breast cancer prevention: Possible mechanism of action. *Envir Health Persp* 2008; 116: 426–433.
29. Bhupathy P, Haines CD, Leinwand LA. Influence of sex hormones and phytoestrogens on heart disease in men and women. *Womens Health* 2010; 6: 77–95.
30. Baber R. Phytoestrogens and post reproductive health. *Maturitas* 2010; 66: 344–349.
31. Lipovac M, et al. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2011; 2011: 1–5.
32. Lipovac M, et al. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts. *Maturitas* 2010; 65: 258–261.
33. <http://www.menoflavon.cz/lekari/10.pdf>/28. 2. 2013.
34. Chen H-Q, et al. *Trifolium pratense* isoflavones protect dopaminergic neurons by inhibiting microglia activation. *Chin pharmacol Bull* 2011; 27: 390–396.
35. <http://menostop.sweb.cz/26>. 10. 2011.
36. Kolodziejczyk-Czepas J. *Trifolium* species-derived substances and extracts: Biological activity and prospects for medicinal applications. *J Ethnopharmacol* 2012; 143: 16–21.

Článek přijat redakcí: 15. 3. 2013

Článek přijat k publikaci: 27. 8. 2013

PharmDr. Marie Kašparová, Ph.D.

Katedra farmakognozie, Farmaceutická fakulta
v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové
kasparova@faf.cuni.cz