

Ziele koniczyny czerwonej (*Trifolium pratense* L.) w łagodzeniu objawów menopauzy

Red clover herb (*Trifolium pratense* L.) in relieving symptoms of menopause



dr Natalia Dobros

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Chemii Organicznej i Fizycznej
ORCID: 0000-0002-4281-3689

10.57591/Lek.202505.02

E-ISSN 2353-8597; ISSN 1231-028X; nr art. Lek.202505.02 © P

Abstract

Menopause is a physiological stage in every woman's life, in which the production of female sex hormones decreases. Low levels of estrogen, especially 17β -estradiol, cause hot flashes, night sweats, palpitations, irritability, fatigue, sleep disorders, dizziness, abdominal obesity, vaginal dryness and decreased libido. Hormonal changes during menopause are associated with an increased risk of metabolic diseases (lipid disorders, diabetes, osteoporosis and gout) and circulatory system diseases (heart disease and hypertension). An alternative to hormone replacement therapy may be the herb red clover, which has phytoestrogenic properties due to its isoflavone content. Among them, we can distinguish formononetin, biochanin A and their 7-O-glucosides: ononin and sissotrin, as well as glycitein, prunetin and equol. This article presents randomized clinical trials that assessed the efficacy of red clover extracts in relieving hot flashes and in preventing lipid disorders and osteoporosis.

Keywords: red clover, *Trifolium pratense*, menopause.

Streszczenie

Menopauza jest fizjologicznym etapem w życiu każdej kobiety, w którym dochodzi do obniżenia produkcji żeńskich hormonów płciowych. Niski poziom estrogenu, w szczególności 17β -estradiolu, powoduje wiele niepokojących i nieprzyjemnych symptomów, takich jak: uderzenia gorąca, nocne poty, kołatanie serca, drażliwość, uczucie zmęczenia, zaburzenia snu, zawroty głowy, otyłość brzuszna, suchość pochwy i spadek libido. Zmiany hormonalne w okresie menopauzy wiążą się ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się chorób metabolicznych (cukrzycy, osteoporozy, dny moczanowej i zaburzeń lipidowych) oraz schorzeń układu krążenia (chorób serca i nadciśnienia). Alternatywą dla hormonalnej terapii zastępczej może być ziele koniczyny czerwonej, wykazujące właściwości fitoestrogenne ze względu na zawartość izoflawonów. Wśród nich wyróżniamy formononetynę, biochaninę A oraz ich 7-O-glukozydy: ononinę i sisostrynę, a także glicyteinę, prunetynę i ekwol. Niniejszy artykuł przedstawia randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność stosowania ekstraktów z koniczyny czerwonej w łagodzeniu uderzeń gorąca oraz w profilaktyce zaburzeń lipidowych i osteoporozy.

Słowa kluczowe: koniczyna czerwona, *Trifolium pratense*, menopauza.

Wprowadzenie

Według Światowej Organizacji Zdrowia menopauza jest ustaniem miesiączkowania, po którym przez rok nie wystąpiło żadne krwawienie miesiączkowe. W Polsce średni wiek wystąpienia menopau-

zy wynosi 51 lat. Okres przejściowy (przekwitanie, klimakterium) rozpoczyna się kilka lat wcześniej i obejmuje premenopauzę i perimenopauzę.

W okresie premenopauzy, zaczynającej się zazwyczaj 10 lat przed wystąpieniem menopauzy,

mogą pojawić się zaburzenia miesiączkowania objawiające się skróceniem lub wydłużeniem cyklu.

W okresie perimenopauzy, występującej ok. 46. r.ż., spada stężenie estrogenu (17β -estradiolu) i progesteronu we krwi, a wzrasta stężenie folikulotropiny (FSH) i luteinotropiny (LH) [1,2]. Do estrogenów (endogennych hormonów steroidowych) zaliczamy 17β -estradiol – produkowany przez jajniki w okresie rozrodczym, estron – syntetyzowany przez komórki tłuszczowe i jajniki po menopauzie oraz estriol – wytwarzany przez łożysko w okresie ciąży.

W okresie poprzedzającym menopauzę na skutek spadku produkcji 17β -estradiolu pojawiają się zaburzenia cyklu miesiączkowego oraz objawy zmian hormonalnych. Do najczęściej występujących objawów należą: uderzenia gorąca, nocne poty, kołatanie serca, drażliwość, uczucie zmęczenia, zaburzenia snu, zawroty głowy, otyłość brzuszna, suchość pochwy i spadek libido [3-6]. Ich częstotliwość i stopień nasilenia zależą od czynników genetycznych, środowiskowych, stylu życia (palenie tytoniu, spożywanie alkoholu), diety oraz aktywności fizycznej [5]. Spadek 17β -estradiolu wraz z wiekiem (ryc. 1) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się chorób metabolicznych (zaburzeń lipidowych, cukrzycy, osteoporozy

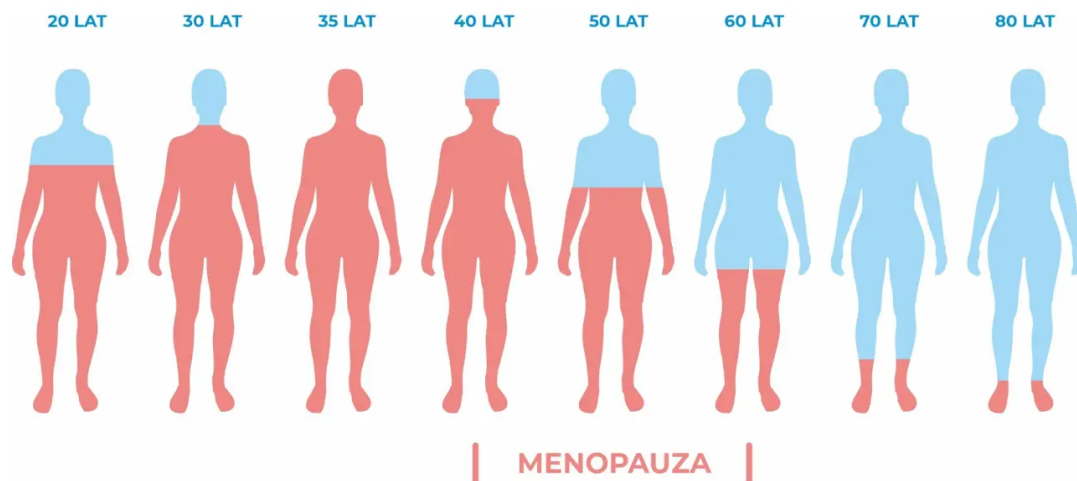
i dny moczowej) oraz schorzeń układu krążenia (chorób serca i nadciśnienia) [5,7,8].

Ziele koniczyny czerwonej (koniczyny łąkowej, *Trifolium pratense* L.) ze względu na zawartość fitoestrogenów może być stosowane w łagodzeniu objawów menopauzy jako alternatywa dla hormonalnej terapii zastępczej, która u wielu kobiet wywołuje obawy dotyczące potencjalnego ryzyka rozwoju raka piersi, choroby wieńcowej, a także wystąpienia zatorowości płucnej i udaru [3,9,10].

Skład chemiczny koniczyny czerwonej

Za działanie estrogenne koniczyny czerwonej odpowiadają izoflawony należące do flawonoidów. Najważniejsze z nich to: formononetyna (51%), biochanina A (40%) oraz ich glukozydy: ononina (7-O-glukozyd formononetyny) i sisotryna (7-O-glukozyd biochaniny A) [8,12,13]. W znacznie mniejszych ilościach występują daidzeina i genisteina, związki obecne w dużych ilościach w nasionach soi, a także glicyteina i prunetyna oraz wytwarzany z daidzeiny ekwol [5,13,14] (ryc. 2).

W okresie kwitnienia najbogatszym źródłem izoflawonów są liście (ok. 74%), natomiast łodygi zawierają ok. 17,6%, a kwiaty jedynie 8,5% tych związków [12].



Rycina 1. Zmiany poziomu 17β -estradiolu w ciągu życia kobiety [11]

Mechanizm działania izoflawonów

Izoflawony należą do fitoestrogenów, czyli substancji roślinnych o strukturze zbliżonej do 17 β -estradiolu. Ich działanie opiera się na powinowactwie do receptorów estrogenowych typu α i β . Receptory α obecne są w gruczole piersiowym, jajnikach i endometrium, natomiast receptory β znajdują się w komórkach śródbłonna, tkance tłuszczowej i kostnej.

Izoflawony wykazują większe powinowactwo do receptora typu β niż do receptora typu α , ale jest ono 100–1000 razy słabsze niż 17 β -estradiolu. Izoflawony selektywnie wiążą się z receptorem β -estrogenowym w zależności od poziomu 17 β -estradiolu we krwi. Jeśli jego poziom jest niski, wykazują właściwości proestrogenne, a jeśli wysoki – antyestrogenne [5,6,13,15].

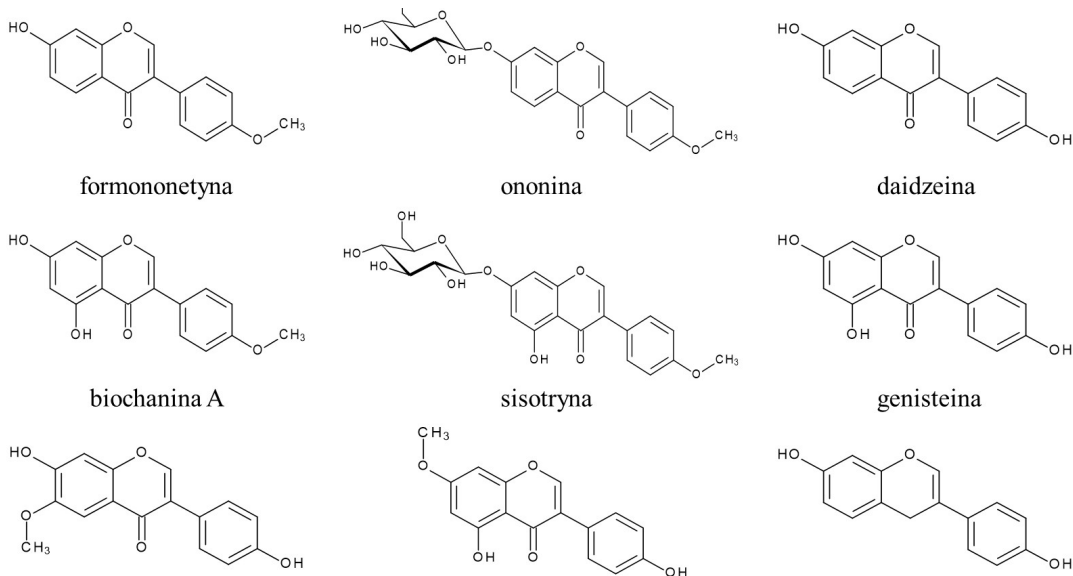
Po spożyciu ekstraktów z ziela koniczyny w jelicie cienkim z form metylowanych, formononetyny i biochaniny A, w wyniku demetylacji przez izoenzymy cytochromu P450 (enzymy I fazy) powstają aktywne metabolity wtórne – daidzeina i genisteina, które następnie ulegają glukuronidacji i sulfatacji za pomocą enzymów II fazy [3,15].

Działanie koniczyny czerwonej

W ciągu ostatnich lat przeprowadzono wiele metaanaliz na podstawie randomizowanych badań klinicznych oceniających potencjalny wpływ ekstraktów z ziela koniczyny czerwonej na łagodzenie objawów menopauzy. Podczas badań wykorzystywano indeks Kuppermana i skalę Greena do oceny nasilenia występowania objawów menopauzy, takich jak: uderzenia gorąca, nadmierne poty, zaburzenia snu, nadmierna nerwowość, nastrój depresyjny, zawroty głowy, brak energii, bóle stawów, bóle głowy, zaburzenia rytmu serca, parestezje (uczucie mrowienia, drętwienia).

Wpływ na uderzenia gorąca

Jednym z najczęściej występujących objawów niskiego stężenia 17 β -estradiolu są uderzenia gorąca, będące wynikiem zaburzenia mechanizmu termoregulacji w podwzgórz. Uderzenia gorąca zazwyczaj trwają od kilkunastu sekund do kilku minut. Na ich częstotliwość i nasilenie ma wpływ nadużywanie alkoholu, spożywanie pikantnych potraw i produktów zawierających kofeinę, palenie oraz wysoka temperatura otoczenia [4,5,10].



Rycina 2. Związki chemiczne występujące w koniczynie czerwonej

W metaanalizie przeprowadzonej przez Gartolla i Han [16], obejmującej 8 badań klinicznych, w których wzięły udział 504 kobiety po menopauzie, wykazano skuteczność izoflawonów koniczyny czerwonej w zmniejszeniu częstości uderzeń gorąca o dwa uderzenia dziennie. Pacjentki przyjmowały preparaty zawierające od 40 do 160 mg izoflawonów dziennie, przy czym suplementacja trwająca 3–4 miesiące spowodowała korzystniejszy efekt niż przez 12 miesięcy.

Z kolei metaanaliza wykonana przez Ghazanfarpour i wsp. [4] na podstawie 6 badań klinicznych obejmowała kobiety zarówno przed, jak i po menopauzie. Przyjmowanie 40–80 mg izoflawonów dziennie przez 1 do 3 miesięcy prawie dwukrotnie (o 1,99) zmniejszyło częstotliwość uderzeń gorąca u kobiet po menopauzie, które doświadczały ok. 5 uderzeń dziennie. Z kolei u kobiet przed menopauzą z 3 uderzeniami gorąca dziennie nastąpił wzrost częstości ich występowania. Pozytywne skutki suplementacji preparatów zawierających koniczynę czerwoną są związane z niskim poziomem endogennego estrogenu u kobiet po menopauzie.

Podobnie metaanaliza przeprowadzona przez Myers i Vigar [17], obejmująca 5 badań klinicznych i 544 kobiety, potwierdziła, że dawka 80 mg izoflawonów na dobę (2 x 40 mg) stosowana przez 3 miesiące jest skuteczna w zmniejszeniu częstości uderzeń gorąca o 30–50%.

Otrzymane wyniki są zgodne z opinią amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA), które za istotne klinicznie uznały zmniejszenie o co najmniej 2 uderzenia gorąca dziennie [4].

Wpływ na profil lipidowy

Okres menopauzy wiąże się z ryzykiem pojawienia się wielu cech zespołu metabolicznego, takich jak: podwyższony poziom glukozy, triglicerydów, cholesterolu LDL, obniżony poziom cholesterolu HDL, otyłość brzuszna oraz nadciśnienie tętnicze, zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 i chorób układu krążenia.

Istnieją dowody na pozytywny wpływ izoflawonów zawartych w ziele koniczyny czerwonej na profil lipidowy, co potwierdza metaanaliza składająca się z 12 badań klinicznych przeprowadzona przez Luis i wsp. [15]. Badania z udziałem 1284 kobiet w okresie okołomenopauzalnym i po menopauzie przyjmujących preparaty z koniczyny czerwonej przez 1 do 18 miesięcy wykazały istotny spadek triglicerydów, całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL oraz znaczny wzrost cholesterolu HDL. Najlepszy efekt uzyskano stosując dawkę 40 mg izoflawonów dziennie. Jednak ze względu na przeprowadzenie większości badań na terenie Australii i Stanów Zjednoczonych istnieje potrzeba wykonania badań w Europie w celu potwierdzenia tych korzystnych efektów.

Z drugiej jednak strony metaanaliza obejmująca 10 badań klinicznych i 910 kobiet przeprowadzona przez Kanadys i wsp. [18] potwierdziła statystycznie istotny wpływ preparatów z koniczyny czerwonej, zawierających od 33,8 mg do 160 mg izoflawonów, jedynie na obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego. Poziom LDL obniżył się, a HDL podwyższył, jednakże nie była to zmiana istotnie statystyczna.

Izoflawony zawarte w ziele koniczyny czerwonej mogą również minimalizować ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Badania Wang i wsp. [19] na mysim modelu *in vivo* wykazały, że genisteina przyjmowana przez 2 miesiące istotnie zmniejszyła powstawanie blaszek miażdżycowych na skutek zahamowania ekspresji czynnika jądrowego NF- κ B, czynnika martwicy nowotworów TNF- α i cząsteczki adhezji komórkowej naczyń VCAM-1. Co więcej, ekstrakt z koniczyny czerwonej oraz izoflawony – biochanina A i genisteina wykazały działanie przeciwzapalne poprzez zahamowanie cytokin prozapalnych: TNF- α i interleukiny 6 (IL-6) [20].

Przeciwdziałanie osteoporozie

Spadek poziomu 17 β -estradiolu w okresie menopauzalnym prowadzi do nasilenia resorp-

cji kości, czyli zmniejszenia masy i gęstości kości oraz zwiększonego ryzyka rozwoju osteoporozy. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu Thorup i wsp. [21] wykazali, że stosowanie ekstraktu z koniczyny czerwonej zwiększa aktywność osteoblastów. Przez 3 miesiące 60 kobiet w okresie okołomenopauzalnym przyjmowało dwa razy na dobę (2 x 75 ml) fermentowany ekstrakt z koniczyny czerwonej, standaryzowany na zawartość 37,1 mg izoflawonów. Proces fermentacji przeprowadzono w celu zwiększenia biodostępności aglikonów izoflawonowych. Pozytywny wpływ ekstraktu z koniczyny czerwonej wynikał z dodatkowej zmiany gęstości mineralnej kości (BMD – Bone Mineral Density) kręgosłupa lędźwiowego oraz wzrostu wartości T-score dla szyjki kości udowej. Ponadto analiza biochemiczna wykazała spadek wartości markera resorpcji kości (CTX). Z drugiej jednak strony pozytywne zmiany w niewielkim stopniu różniły się od zmian obserwowanych w grupie przyjmującej placebo. Dlatego aby w pełni ocenić wpływ izoflawonów koniczyny czerwonej na metabolizm tkanki kostnej, potrzebne są długoterminowe badania kliniczne.

Lambert i wsp. [22] w 12-miesięcznym randomizowanym badaniu klinicznym ocenili wpływ ekstraktu z koniczyny czerwonej przyjmowanego wraz z dodatkiem wapnia, magnezu i kalcytriolu. Wzbogacony ekstrakt, stosowany 2 razy na dobę przez 78 kobiet ze stwierdzoną osteopenią, istotnie zmniejszył spadek gęstości mineralnej kości (BMD) kręgosłupa lędźwiowego, szyjki kości udowej i krętarza w porównaniu do grupy kontrolnej.

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania preparatów z ziele koniczyny czerwonej jest uczulenie na rośliny z rodziny bobowatych oraz stosowanie tamoksifenu, wykorzystywanego w leczeniu nowotworów piersi, który sam może wywoływać uderzenia gorąca [16]. Ponadto kobiety z rodzin-

ną historią nowotworów hormonozależnych (rak piersi, jajników, endometrium) stosowanie preparatów zawierających izoflawony powinny skonsultować z lekarzem.

Podsumowanie

Ze względu na zawartość izoflawonów preparaty zawierające ziele koniczyny czerwonej są coraz częściej stosowane przez kobiety w okresie menopauzy. Przedstawione w niniejszym artykule randomizowane badania kliniczne potwierdzają skuteczność ekstraktów z koniczyny czerwonej w zmniejszeniu częstotliwości uderzeń gorąca oraz w profilaktyce zaburzeń lipidowych i osteoporozy. Niemniej jednak potrzebne są dalsze badania kliniczne, aby potwierdzić powyższą skuteczność i zdefiniować optymalną dawkę oraz czas stosowania tych ekstraktów.

Nadesłano: 11-04-2025

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolisce.pl

Piśmiennictwo:

1. <https://pacjent.gov.pl/aktualnosc/przekwitanie-i-menopauza>.
2. Nachtigall L, Nachtigall RD, Heilman JR. Kobieta po czterdziestce. Obawy i Nadzieje. PZWL Wydawnictwo Lekarskie 1997; 19-22.
3. Dietz BM, Hajirahimkhan A, Dunlap TL, Bolton JL. Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health. Pharmacol Rev. 2016;68(4):1026-73.
4. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Roudsari RL, Khorsand I, Khadivzadeh T, Muio B. Red clover for treatment of hot flashes and menopausal symptoms: A systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol. 2016;36(3):301-11.
5. Kanadys W, Barańska A, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Drop B, Kanecki K, et al. Evaluation of Clinical Meaningfulness of Red Clover (*Trifolium pratense* L.) Extract to Relieve Hot Flushes and Menopausal Symptoms in Peri- and Post-Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2021;13(4):1258.
6. Akbaribazm M, Khazaei F, Naseri L, Pazhouhi M, Zamanian M, Khazaei M. Pharmacological and therapeutic properties of the Red Clover (*Trifolium pratense* L.): an overview of the new findings. J Tradit Chin Med. 2021;41(4):642-49.
7. Aarshageetha P, Janci Rani PR, Tharani Devi N. Role of Alternate Therapies to Improve the Quality of Life in Menopausal Women: A Systematic Review. J Midlife Health. 2023;14(3):153-8.
8. Kim MR, Kim HJ, Yu SH, Lee BS, Jeon SY, Lee JJ, et al. Combination of Red Clover and Hops Extract Improved Menopause Symptoms in an Ovariectomized Rat Model. Evid Based Complement Alternat Med. 2020;2020:7941391,1-9.
9. Echeverria V, Echeverria F, Barreto GE, Echeverria J, Mendoza C. Estrogenic Plants: to Prevent Neurodegeneration and Memory Loss and Other Symptoms in Women After Menopause. Front Pharmacol. 2021;12:644103,1-24.
10. Kargozar R, Azizi H, Salari R. A review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms. Electron Physician. 2017;9(11):5826-33.
11. Estradiol (E2) – znaczenie, działanie, niedobór, nadmiar, Pelen wiedzy blog Onsen®/ o zdrowiu, 6 września 2020.
12. Lemežienė N, Padarauskas A, Butkutė B, Ceseviciene J, Taujenis L, Norkevičienė E, et al. The concentration of isoflavones in red clover (*Trifolium pratense* L.) at flowering stage. Zemdirbyste-Agriculture. 2015;102(4):443-8.
13. Kiss A. Lek pochodzenia naturalnego. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2021; 445-454.

14. Kenda M, Glavač NK, Nagy M, Sollner Dolenc M. Herbal Products Used in Menopause and for Gynecological Disorders. *Molecules*. 2021;26,7421:1-20.
15. Luís A, Domingues F, Pereira L. Effects of red clover on perimenopausal and postmenopausal women's blood lipid profile: A meta-analysis. *Climacteric*. 2018;21(5):446-53.
16. Gartoulla P, Han MM. Red clover extract for alleviating hot flushes in postmenopausal women: a meta-analysis. *Maturitas*. 2014;79(1):58-64.
17. Myers SP, Vigar V. Effects of a standardised extract of *Trifolium pratense* (Promensil) at a dosage of 80mg in the treatment of menopausal hot flushes: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2017;24:141-7.
18. Kanadys W, Baranska A, Jedrych M, Religioni U, Janiszewska M. Effects of red clover (*Trifolium pratense*) isoflavones on the lipid profile of perimenopausal and postmenopausal women-A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2020;132:7-16.
19. Wang J, Zhang R, Xu Y, Zhou H, Wang B, Li S. Genistein inhibits the development of atherosclerosis via inhibiting NF-kappaB and VCAM-1 expression in LDLR knockout mice. *Can J Physiol Pharmacol*. 2008;86(11):777-84.
20. Mueller M, Hobiger S, Jungbauer A. Red clover extract: a source for substances that activate peroxisome proliferator-activated receptor alpha and ameliorate the cytokine secretion profile of lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *Menopause*. 2010;17(2):379-87.
21. Thorup AC, Lambert MN, Kahr HS, Bjerre M, Jeppesen PB. Intake of Novel Red Clover Supplementation for 12 Weeks Improves Bone Status in Healthy Menopausal Women. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:689138,1-11.
22. Lambert MNT, Thybo CB, Lykkeboe S, Rasmussen LM, Frette X, Christensen LP, *et al*. Combined bioavailable isoflavones and probiotics improve bone status and estrogen metabolism in postmenopausal osteopenic women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(3):909-20.