

Fytoestrogeny a jejich využití v menopauze

prof. Dr. RNDr. Oldřich Lapčík, PharmDr. Lucie Sosvorová

Ústav chemie přírodních látek, Fakulta potravinářské a biochemické technologie,
Vysoká škola chemicko-technologická v Praze

Fytoestrogeny jsou strukturně různorodá skupina rostlinných polyfenolů schopných aktivovat estrogenové receptory obratlovců. V lidské dietě jsou zastoupeny zejména izoflavony a lignany. Již více než dvě desítky let jsou fytoestrogeny považovány za mírný prostředek k tlumení symptomů menopauzy. Na základě preklinických studií se u nich předpokládají pozitivní účinky na metabolismus kostí, kardiovaskulární systém, vazomotorické symptomy a snížení rizika rakoviny prsu. Klinická data tyto předpoklady zatím potvrzují jen v omezené míře. Fitoeestrogenové potravinové doplňky jsou ženami používány spíše pod vlivem reklamy než na základě doporučení lékaře.

Klíčová slova: fitoeestrogen, izoflavon, menopauza, HRT.

Phytoestrogens and their application in menopause

Phytoestrogens are a structurally heterogeneous group of plant polyphenols that are able to activate vertebrates estrogen receptors. Their main representatives in human diet are isoflavones and lignans. For more than twenty years, phytoestrogens are considered to alleviate menopausal symptoms. Pre-clinical trials have demonstrated their potential to act positively on bone metabolism, cardiovascular system, menopausal vasomotor symptoms and to decrease the risk of breast cancer. The evidence of clinically relevant effects of phytoestrogens is still rather limited. The menopausal women's choice of phytoestrogen food supplements is more often influenced by advertisement than by a physician's recommendation.

Key words: phytoestrogen, isoflavone, menopause, HRT.

Interní Med. 2011; 13(1): 38–42

Úvod

Estrogenní aktivitu rostlin poprvé popsali v roce 1946 australští veterináři (1). Pro látku, které ji způsobují, se ujal souhrnný název **fitoeestrogeny**. Jde o různé typy struktur, až na výjimky nesteroidních. S pravými estrogeny mají společné to, že jde o relativně ploché a tuhé molekuly obsahující benzenové jádro a dvě nebo tři hydroxylové skupiny, jejichž vzdálenost se příliš neliší od vzdálenosti mezi C3 a C17 hydroxyly v 17-β estradiolu. Díky strukturní podobě s estradiolem se mohou vázat na estrogenové receptory (ER) a aktivovat je, byť obvykle s řádově nižší afinitou (2).

Prvotní zájem veterinární medicíny byl vyvolán snahou o prevenci negativních dopadů konzumace bobovitých rostlin s vysokým obsahem izoflavonů na reprodukci hospodářských zvířat (zejména ovcí a hovězího dobytka). Možnost příznivého vlivu fitoeestrogenů na lidské zdraví naznačily v osmdesátých letech studie srovnávající euroamerickou a asijskou populaci z pohledu incidence a závažnosti symptomů menopauzy a výskytu onemocnění, jejichž etiologie souvisí se sexuálními hormony (např. karcinom prsu, kolorektální karcinom, karcinom prostaty, benigní hyperplazie prostaty, kardiovaskulární onemocnění a osteoporóza). Po odfiltrování rasových a kulturních vlivů se jako pravděpodobná příčina rozdílů mezi populacemi ukázaly odlišné dietní

zvyklosti, zejména rozdílný příjem rostlinných polyfenolů (2, 3, 4).

Strukturní typy fitoeestrogenů a jejich zdroje

Nejvýznamnějšími fitoeestrogeny přirozeně obsaženými v lidské dietě jsou izoflavony. Jejich bohatým zdrojem je zejména sója (*Glycine max*), v nižších koncentracích jsou přítomny v řadě dalších bobovitých (cizrna, čočka, hrách, fazole, boby mungo, burské oříšky, klíčky vojtěšky). Estrogenně aktivních je ovšem jen několik z více než 1200 známých izoflavonoidů. Významné jsou zejména genistein a daidzein, dále pak ty látky, jež mohou být na genistein a daidzein metabolicky přeměněny. Dalšími významnými typy fitoeestrogenů jsou lignany, přítomné v oříšcích, cereáliích a bobulovinách, nejvíce ale v semínku lnu setého (*Linum usitatissimum*), a 8-prenylaringenin, jež vzniká metabolickou přeměnou isoxanthohumolu z chmele otáčivého (*Humulus lupulus*). Dosud nebyla uspokojivě identifikována estrogenně aktivní substance severoamerické léčivky *Cimicifuga racemosa* (synonymum *Actaea racemosa*, český název ploštičník hroznatý) z čeledi pryskyřníkovitých (Ranunculaceae), která se dočkala zvýšené pozornosti v první dekádě jedenadvacátého století. Předpokládá se, že jde o synergické působení více esterů fenylpropanových kyselin, jimiž tato rostlina oplývá. Některé novější publikace naznačují, že část

účinků cimicifugy může být zprostředkována mechanismy nezávislými na ER, například prostřednictvím serotoninových receptorů. Značná publicita byla věnována resveratrolu, stilbenoidu obsaženému ve víně, ale i v jiných rostlinách. Přes strukturní příbuznost s diethylstilbestrolem, jenž je silným syntetickým estrogenem, vazebné studie i matematické modelování prokázaly, že afinita resveratrolu k estrogenovým receptorům je nízká. Novější teorie předpokládají spíše jiné mechanismy účinku resveratrolu a dalších přírodních stilbenoidů, např. interakce s receptory arylovaných uhlovodíků (*aryl hydrocarbon receptor*, AhR), inhibici cyklooxygenáz, antioxidační účinky apod. Další typy fitoeestrogenů byly nalezeny v řadě léčivků a v rostlinách užívaných některými kulturami ke kontrole natality (např. hydroxybenzoáty z *Ferula hermonis*, Apiaceae, nebo diarylheptanoidy z *Curcuma comosa*, Zingiberaceae), avšak jejich praktický význam je omezený (5).

Význam střevní mikroflóry

Zásadní roli u účinnosti fitoeestrogenů hraje metabolická aktivace. Ta, spíše než na vlastním enzymovém aparátu, závisí na střevní mikroflóře. Izoflavony, lignany i další fenolické látky se v rostlinách vyskytují převážně ve formě glykosidů a jejich hydroxylové skupiny, které jsou pro estrogenní aktivitu nezbytné, mohou být methylovány. Prvními aktivačními kroky jsou

proto štěpení glykosidových vazeb a demethylace. Daidzein se u části populace (cca 30–40%) metabolizuje prostřednictvím střevní mikroflóry na estrogeně aktivnější *S-equol*. Jako bakterie zodpovědné za tuto přeměnu byly u člověka identifikovány *Adlercreutzia equolifaciens*, *Eggerthella* spp. a *Slackia isoflavoniconvertens*, v mikroflóře myši a potkanů pak *Asaccharobacter celatus* a *Enterorhabdus musicola* (6). Rovněž estrogeně aktivní lignan enterolakton vzniká z několika rostlinných prekurzorů (např. matairesinol, sekalaricresinol) až ve střevě působením bakterií rodu *Eggerthella*. Konverze isoxanthohumolu, obsaženého ve chmelu, na estrogeně aktivní 8-prenylaringenin probíhá působením *Eubacterium limosum* (7). Tato grampozitivní tyčinka demethyluje rovněž některé izoflavonoidy. Léčba antibiotiky potlačuje konverzi daidzeinu na *S-equol* a další metabolity, čímž může negativně ovlivnit účinnost fytoestrogenových přípravků (8).

Molekulární mechanismy účinku

Fytoestrogeny jsou o jeden až čtyři řády slabšími ligandy estrogenových receptorů (ER) než 17 β -estradiol. Jejich příjem ale může činit desítky až stovky miligramů za den, což umožňuje dosáhnout v tělních tekutinách účinných koncentrací (desítky nmol až jednotky μ mol na litr), zvláště pokud jsou přijímány v podobě koncentrovaných potravinových doplňků (2). Izoflavony mají několikanásobně vyšší afinitu k ER beta než k ER alfa a působí tak jako částečně selektivní modulátory ER. To se jeví jako výhoda, neboť z dosud ne zcela známých příčin většina estrogen-dependentních malignit je spojena s aktivací ER alfa, naproti tomu řada fyziologických funkcí estrogenů může být zprostředkována ER beta (9).

Jednotlivé fytoestrogeny mohou ovlivňovat i další signální systémy. Genistein inhibuje tyrosinproteinkinázy a díky tomu moduluje účinek hormonů využívajících fosforylaci tyrozinu k intracelulárnímu přenosu signálu (např. inzulin, IGF, EGF) a také potlačuje aktivitu některých mitogenů. Pro plné dosažení těchto efektů jsou ale obvykle potřebné řádově vyšší koncentrace, než jaké umožňuje dietní příjem. Genistein je také inhibitorem topoisomerázy II. Některé fytoestrogeny ovlivňují dráhy biosyntézy steroidních hormonů. Mezi inhibované enzymy patří např. dehydrogenázy 17 β -hydroxysteroidů a 3 β -hydroxysteroidů a aromatáza. Tím je snížena tvorba biologicky nejaktivnějších sexuálních hormonů: testosteronu a estradiolu. Genistein, biochanin A a equol jsou inhibitory 5 α -reduktázy a snižují tak lokální

koncentraci dihydrotestosteronu, hlavního androgenu v prostatě. Biologickou dostupnost sexuálních hormonů ovlivňují fytoestrogeny i prostřednictvím inhibice sulfatáz a sulfotransferáz. Důležité je také snižování aktivity CYP24, enzymu, který hraje roli při degradaci kalcitriolu. Některé izoflavony, zejména genistein, inaktivují transkripční faktor NF- κ B, který indukuje expresi řady genů zúčastněných při zánětu. Tak jako jiné polyfenoly, i fytoestrogeny jsou antioxidanty a lapači volných radikálů (10).

Fytoestrogeny ve zdraví a nemoci

Narozdíl od veterinární oblasti, v humánní medicíně jsou fytoestrogeny v dávkách a složení, jaké nacházíme v dietních zdrojích, považovány spíše za zdraví prospěšné nebo alespoň neškodné složky potravy. Sója a sójové produkty jsou tradičními potravinami v řadě asijských zemí a dávno si našly místo v jídelníčku rozsáhlých skupin euroamerické populace.

Dětství

Formulace založené na sójových proteinech se více než sto let používaly jako alternativní výživa pro kojence s alergií na kravské mléko, intolerancí laktózy a galaktosemií, aniž by byly pozorovány nežádoucí účinky na endokrinní systém, pohlavní vývoj a dospívání (11). Některé studie uvádějí mírné opoždění vývoje prsů (dosažení Tannerova stupně 2) u dívek, které byly v raném dětství živěny sójovými formulacemi, aniž by se zároveň změnil nástup menarche. U mladých Japonců pravidelně konzumujících sójová jídla a nápoje nebyly zaznamenány odchylky v nástupu a průběhu puberty.

Fertilní věk

Běžné dietní dávky sójových izoflavonů nijak neovlivňují menstruační cyklus a plodnost žen ani reprodukční schopnosti a potenci mužů. Naproti tomu byly popsány příznivé účinky na intenzitu premenstruačních symptomů u žen konzumujících sójové mléko v dávce obsahující 68 mg/den izoflavonů (12). Jiné druhy fytoestrogenů nebo extrémně vysoké dávky izoflavonů ale mohou mít nežádoucí účinky. Ojedinele byla u mužů popsána gynekomastie, která ustoupila po vyloučení sójového mléka a/nebo fytoestrogenových potravinových doplňků z diety (13). Výskyt nepravidelností menstruačního cyklu byl zaznamenán u pracovníků exponovaných polyfenolům chmele (7). Estrogeně aktivní estery kyseliny 4-hydroxy benzoové jsou zodpovědné za kontraseptivní/abortivní účinky severoafrické miřkovité rostliny *Ferula hermonis*. Fytoestrogeny

různých strukturních typů se nacházejí i v dalších rostlinách tradičně používaných ke kontrole natality v asijských zemích (14).

Post-reproduktivní věk

Charakteristické symptomy menopauzy, které vznikají jako následek poklesu produkce estrogenů, postihují v určité míře čtyři pětiny Evropanek a Američanek. Naproti tomu v Japonsku a Číně stejné obtíže udává necelá pětina žen (15). Ačkoli hormonální substituční léčba (Hormone Replacement Therapy, HRT) se rozvíjí již půl století a pro většinu uživatelů představuje významné zlepšení kvality života, existují i doklady, že mírně zvyšuje rizika karcinomu prsu a kardiovaskulárních onemocnění. Určité procento žen HRT používat nemůže, nebo z osobních důvodů nechce. Kontraindikací HRT jsou např. karcinom prsu v anamnéze, karcinom endometria, tromboembolická nemoc, hyperplazie endometria, jaterní cirhóza. Vzhledem k obecnému zájmu o přírodní léčiva a postupy se prosazují v této oblasti už od devadesátých let fytoestrogeny (16, 17).

Fytoestrogeny a kost

Řada laboratorních experimentů *in vivo* i *in vitro* dokládá stimulační vliv izoflavonoidů na kostní tkáň jak prostřednictvím estrogenových receptorů, tak mechanismy na ER nezávislými. Izoflavony zvyšují syntézu vitamínu D, stimulují příjem vápníku a zvyšují diferenciaci a proliferaci osteoblastů. Klinické studie ale tyto závěry potvrzují jen v omezené míře. Literatura rovněž není jednotná v názoru na to, jaké dávky jsou potřeba pro dosažení efektu.

Metaanalýza Cornwellové, a kol. (16) z roku 2004 uvádí pozitivní výsledky pro 11 z 15 tehdy hodnocených studií, které se zabývaly vlivem fytoestrogenů na kost. Současný přehled Babera (18) zahrnuje dvanáct prací, z nichž pozitivní výsledky udává sedm. Japonští autoři Uesugi, a kol. (19) udávají jako dávku izoflavonů, která již snižuje úbytek kostní hmoty v menopauze, 40 mg/den, přičemž výraznější efekt byl pozorován u producentek equolu. Evropské a americké studie udávají pozitivní vliv (pokud vůbec nějaký pozorují) obvykle až při denním příjmu izoflavonů v rozmezí 76–120 mg (18, 20, 21). Lepší výsledky, charakterizované nárůstem kostní hustoty v oblastech bederní páteře, proximálního radiu a ulny, byly dosaženy při současné suplementaci kalcie a vitamínem D. Pouze jedna studie byla provedena s přesně definovaným preparátem, jímž byl genistein v dávce 54 mg/den (11).

Fytoestrogeny a kardiovaskulární systém

Vyvážená strava s dostatečným podílem luštěnin, cereálií, ovoce a zeleniny, spolu se střídmostí v příjmu masa, mléčných výrobků a tuků obsahujících nasycené mastné kyseliny, prospívá zdraví řadou mechanismů, na nichž se mohou podílet i fytoestrogeny. Izoflavony stimulují aktivitu NO syntázy a tak nepřímo podporují vazodilataci. Genistein v dávce 54 mg/den snižuje bazální hodnoty glykemie a inzulinemie a také snižuje inzulinovou rezistenci (22). Větší počet studií uvádí příznivý efekt izoflavonů na koncentrace a skladbu plazmatických lipidů, snížení LDL a triglyceridů a zvýšení koncentrace HDL, někteří autoři ale tyto závěry nepotvrzují. Existuje rovněž názor, že některé efekty jsou způsobeny účinky sójového proteinu, nikoli izoflavonů samotných (10, 16, 18).

Fytoestrogeny a návaly

Návaly patří mezi nejfrekventovanější symptomy u evropských a amerických žen v období kolem menopauzy. V pre-menopauze udává jejich výskyt 28–65 % žen, v menopauze pak až 93 %. U žen s chirurgicky indukovanou menopauzou je výskyt intenzivně prožívaných návalů pravidlem (15). Návaly postihují rovněž mužské pacienty po onkologicky odůvodněné ablaci testes (23). Izoflavony v dávce 50–80 mg/den ve formě extraktů ze sóji nebo jetele, ale i podávané formou dietní intervence (sójové mléko), byly řadou studií označeny za účinné při snižování frekvence a intenzity návalů. Existují ale práce, které přičítají většinu pozorovaných efektů placebo (16, 18). Izoflavony z jetele v dávce 80 mg/den snížily frekvenci návalů o 44 % ve srovnání se 16% snížením při placebo, podobně sójový extrakt s 60 mg izoflavonů/den dosáhl 44% snížení ve srovnání s 10% efektem placebo (24, 25). Při subjektivním hodnocení léčby pacientkami metodou Kuppermanova indexu (KI) se izoflavony v dávce 80 mg/den ukázaly o jednu třetinu méně účinné než klasická HRT (průměrný pokles KI o 7,1 při fytoestrogenech oproti 11,8 při HRT). Vyšší efekt udávaly probandky s pozitivním nálezem equolu v moči (26).

Fytoestrogeny a riziko nádorů

Rozdíl ve výskytu nádorů prsu, endometria a dalších estrogen-dependentních tkání mezi euroamerickou a asijskou populací vyvolaly zájem doprovázený předpokladem ochranného působení fytoestrogenů. Řada dílčích studií protinádorový účinek izoflavonů (zejména genisteinu) a dalších fytoestrogenů

(enterolakton, resveratrol) dokládá na laboratorních modelech. Epidemiologické studie z asijských zemí rovněž potvrzují, že v zemích s vyšší konzumací izoflavonů je nižší výskyt karcinomů prsu a prostaty (3). Rovněž byly nalezeny negativní asociace mezi sérovými hladinami genisteinu a rizikem karcinomu prsu (27). Avšak nejrozsáhlejší studie, která sledovala 37 643 britských probandek po dobu více než 7 let, takový obecně platný vztah nepotvrdila (28). Současné názory na ochrannou roli izoflavonů vůči karcinomu prsu jsou spíše zdrženlivé. Izoflavony jsou ve vztahu k prsům a děloze považovány za bezpečné, vzhledem k tomu, že jejich dlouhodobé užívání nezvyšuje mamografickou hustotu prsní tkáně ani neovlivňuje endometrium (20, 30).

Vedlejší účinky fytoestrogenů

Zmínky o doložených vedlejších účincích izoflavonoidů v literatuře jsou vzácné. Nespecifické symptomy zahrnují mírné gastrointestinální projevy a únavu. Existuje několik kazuistik popisujících gynekomastii, při které hrály roli izoflavonoidy (13). V pokusech na zvířatech a *in vitro* byla pozorována mírná akumulace genisteinu ve folikulech štítné žlázy a jeho schopnost působit jako kompetitivní inhibitor tyroidální peroxidázy. Látka s obdobnou aktivitou bylo ovšem v potravinách popsáno mnoho (polyfenoly, glukosinoláty, thioly) a izoflavony zdaleka nepatří mezi nejaktivnější. Za normálních podmínek má štítná žláza dostatečnou rezervu kapacity a přítomnost určitého množství těchto látek v potravě nečiní problémy – jinak by nebylo možné konzumovat žádnou rostlinnou stravu. Při vysokém příjmu izoflavonoidů byly ojediněle zaznamenány komplikace u predisponovaných osob. Šlo např. o zhoršení projevů kongenitální hypotyreózy u kojenců kmených sójovými náhražkami mléka nebo o manifestaci subklinické hypotyreózy u dospělých (31, 32). Proto při užívání fytoestrogenových přípravků ženami, které mají v anamnéze poruchy funkce štítné žlázy, by měla být věnována pozornost možnosti ovlivnění tohoto orgánu. V současné studii jsme žádný rozdíl v parametrech tyroidálního metabolismu a v hladinách glukokortikoidů mezi uživatkami fytoestrogenů a ženami na HRT nezaznamenali (26).

Mezi riziky fytoestrogenů je možno uvést nerealistická očekávání, zejména ve vztahu k závažnějším stádiím osteoporózy a k nádorovým onemocněním. Jejich potenciál spočívá v prevenci, řešení akutních stavů vyžaduje účinnější léčiva.

Dieta, nebo potravinové doplňky?

Spektrum potravin obsahujících tolik estrogeně aktivních izoflavonoidů, aby pokryly při běžném příjmu denní dávku alespoň 50 mg, je omezeno prakticky na sóju a sójové produkty (tzv. „mléko“ a „sýry“, známé i u nás pod japonskými názvy – tofu, tempeh, miso). Další luštěniny využívané v lidské výživě (hrách, fazole, cizrna, boby mungo) jich obsahují méně a mohou hrát jen doplňkovou roli. Mimo bobovité rostliny je výskyt izoflavonů buď zanedbatelný, nebo jde o nejedlé druhy (např. kosatec, *Iris* spp.) (33).

Vedle dietní intervence se od devadesátých let minulého století prosazují extrakty z rostlin. To umožňuje využít i plodiny, jež do lidského jídelníčku běžně nepatří. U nás je vedle sóji významným zdrojem izoflavonů zejména jetel luční (*Trifolium pratense*), v jihoasijských zemích druhy rodu *Pueraria* (zejména *P. lobata* a *P. mirifica*). V současnosti je na trhu řada fytoestrogenových přípravků, jednodruhových i kombinovaných (tabulka 1). Mají vesměs status potravinových doplňků, jsou volně dostupné, a nejsou hrazeny zdravotními pojišťovnami. Dávka doporučená výrobcí se obvykle pohybuje v rozmezí 40–100 mg izoflavonů na den. Pacientky si tyto preparáty často pořízují pod vlivem reklamy nebo na základě doporučení spíše než po poradě s lékařem. Slabinou fytoestrogenových preparátů je nedostatečná standardizace. Ne všechny přípravky obsahují deklarovaná množství účinných látek, byly zaznamenány i rozdíly mezi šaržemi od téhož výrobce (34–36).

Závěr

Fytoestrogeny byly objeveny v roce 1946 jako látky s potenciálně škodlivými účinky na reprodukci domácích zvířat. Humánní medicína jim věnuje pozornost od osmdesátých let. Na základě epidemiologických a laboratorních dat jsou s fytoestrogeny spojována převážně kladná očekávání ve vztahu k symptomům menopauzy, rizikům karcinomů prsu, dělohy a prostaty, kardiovaskulárním onemocněním a dalším malignitám, v jejichž etiologii hrají roli estrogeny. Klinické studie tato očekávání potvrzují jen v omezené míře. Dílčí data bývají využívána jako marketingové nástroje výrobcí potravinových doplňků a funkčních potravin. Fytoestrogenové potravinové doplňky se jeví jako bezpečná a mírná alternativa HRT, vhodná pro případy lehkých symptomů menopauzy anebo při kontraindikaci HRT.

Poděkování: Studie byla podpořena projekty MSM 6046137305 a GAČR 303/08/0958.

Tabulka 1. Přípravky s fytoestrogeny na našem trhu

Výrobek	Výrobce	Obsah v jedné tabletě	Cena balení	Dávkování	Cena/30 dní
Sójové izoflavony					
SWISS ESTROVONE	Swiss Herbal Remedies	20 mg	634 Kč/90 tbl.	1–3 denně	634 Kč
PHYTO SOYA	Arkopharma Laboratories	35 mg	389 Kč/60 tbl.	2 denně	389 Kč
MENOMAX	SVUS Pharma	40 mg	381 Kč/60 tbl.	1 denně	190,50 Kč
ISOFLAVONE	Sanamed	40 mg	390 Kč/30 tbl.	1 denně	390 Kč
Izoflavony jetele					
FEMIFLAVON	Favea	30 mg	381 Kč/60 tbl.	1–2 denně	381 Kč
FEMIFLAVON FORTE	Favea	40 mg	502 Kč/60 tbl.	1 denně	502 Kč
MABELLE	Wallmark	40 mg	453 Kč/60 tbl.	1–2 denně	453 Kč
MENOFLAVON	Melbrosin International	40 mg	609 Kč/60 cps.	1–2 denně	609 Kč
MENOFLAVON osteo	Melbrosin International	50 mg	440 Kč/30cps.	1–2 denně	880 Kč
MENOFLAVON forte	Melbrosin International	80 mg	579Kč/30 cps.	1 denně	579 Kč
MINAPENT BALANCE	Valosun	120 mg	466 Kč/60 tbl.	1–2 denně	466 Kč
Směs izoflavonů sóji, jetele a včelích produktů					
SARAPIS SOJA	Sanamed	25 mg	462 Kč/60 tbl.	2 denně	462 Kč
Cimicifuga racemosa extrakt					
GS MERILIN	Green Swan	20 mg	438Kč/60 tbl.	1 denně	438 Kč
MENOFEM	Bionorica	20 mg	415 Kč/60 tbl.	2 denně	415 Kč
Směs izoflavonů a extraktu Cimicifuga racemosa					
MINAPENT	Valosun	60 mg jetel, 20 mg Cimicifuga	372 Kč/60 tbl.	1–2 denně	372 Kč
ESTROMENOX	Purus Meda	70 mg sójové izoflavony 20 mg Cimicifuga	218 Kč/30 tbl.	1 denně	218 Kč
MENOKOMPLEX	Dacom Pharma	16 mg sójové izofl./40 mg jetel/65 mg Cimicifuga	200 Kč/30 tbl.	1–2 denně	400 Kč

Literatura

1. Bennets HW, Underwood EJ, Shier FL. A specific breeding problem of sheep onsubterranean clover pastures in Western Australia. *Aust Vet J* 1946; 22: 2–12.
2. Mazur W, Adlercreutz H. Overview of naturally occurring endocrine-active substances in the human diet in relation to human health. *Nutrition* 2000; 7–8: 654–658.
3. Adlercreutz H. Phytoestrogens and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 83: 113–118.
4. Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50(Suppl.): 3–23.
5. Lapčík O, Stárka L. Phytoestrogeny. In Stárka L, a kol. *Pokroky v endokrinologii*. Maxdorf, Praha 2007, str. 201–212.
6. Maruo T, Sakamoto M, Ito C, et al. *Adlercreutzia equolifaciens* gen. nov., sp. nov., an equol-producing bacterium isolated from human faeces, and emended description of the genus *Eggerthella*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2008; 58: 1221–1227.
7. Possemiers S, Heyrick A, Robbens V, et al. Activation of Proestrogens from Hops (*Humulus lupulus* L.) by Intestinal Microbiota; Conversion of Isoxanthohumol into 8-Prenylnaringenin. *J. Agric. Food Chem.* 2005; 53: 6281–6288.
8. Atkinson C, Frankenfeld CL, Lampe JW. Gut bacterial metabolism of the soy isoflavone daidzein: exploring the relevance to human health. *Exp Biol Med* (Maywood). 2005; 230(3): 155–170.
9. Hartman J, Ström A, Gustafsson JA. Estrogen receptor beta in breast cancer—Diagnostic and therapeutic implications. *Steroids* 2009; 74: 635–641.
10. Stárka L, Lapčík O. Náhrada náhradní hormonální terapie. *DMEV* 2006; S1: 39–45.
11. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, et al. Effects of genistein in hormone replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women. A randomized double blind placebo controlled trial. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1904–1912.
12. Bryant M, Cassidy A, Hill C, et al. Effect of consumption of soy isoflavones on behavioural, somatic and affective symptoms in women with premenstrual syndrome. *British J. Nutrition* 2005; 93: 731–739.
13. Martinez J, Lewi JE. An Unusual Case of Gynecomastia Associated With Soy Product Consumption. *Endocrine Practice* 2008; 14(4): 415–418.
14. Shah GM, Khan MA, Ahmad M, et al. Observations on antifertility and abortifacient herbal drugs. *African J. Biotechnol.* 2009; 8(9): 1959–1964.
15. Haimov-Kochman R, Hochner-Celniker D. Hot flashes revisited: Pharmacological and herbal options for hot flashes management. What does the evidence tell us? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 972–979.
16. Cornwell T, Cohick W, Raskin I. Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry* 2004; 65: 995–1016.
17. Oborná I, Fingerová H, Březinová J. Phytoestrogeny v gynekologické praxi. *Interní Med.* 2007; 9: 459–461.
18. Baber R. Phytoestrogens and post reproductive health. *Maturitas* 2010; 66(4): 344–349.
19. Uesugi S, Watanabe S, Ishiwata N, et al. Effects of isoflavone supplements on bone metabolic markers and climacteric symptoms in Japanese women. *Biofactors* 2004; 22(1–4): 221–228.
20. Lydeking-Olsen E, Beck-Jensen JE, Setchell KD, Holm-Jensen T. Soy milk or progesterone for prevention of bone loss—a 2 year randomized, placebo-controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 2004; 43(4): 246–257.
21. Merritt RJ, Jenks BHJ. Safety of soy-based infant formulas containing isoflavones: the clinical evidence. *J Nutr.* 2004; 134(5): 1220S–1224S.
22. Crisafulli A, Altovilla D, Marenly H. Effects of phytoestrogens genistein on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Menopause* 2005; 12: 186–192.
23. Stearns V. Management of Hot Flashes in Breast Cancer Survivors and Men with Prostate Cancer. *Curr. Oncol. Rep.* 2004; 6: 285–290.
24. Nahas EP, Nahás J, De Luca L, et al. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas* 2004; 48: 372–380.
25. van de Weijer PH, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* 2002; 25, 42(3): 187–193.
26. Sosvorová L, Bičíková M, Kaňová N, Lapčík O. Phytoestrogeny a menopauza. *DMEV* 2010; 13: 135–138.
27. Verheus M, van Gils CH, Keinan-Boker L, et al. Plasma phytoestrogens and subsequent breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2007; 26(6): 648–655.
28. Travis RC, Allen NE, Appleby PN, et al. A prospective study of vegetarianism and isoflavone intake in relation to breast cancer risk in British women. *Int J Cancer* 2008; 122: 705–710.
29. Maskarinec G, Williams L, Carlin L. Mammographic densities in a one-year isoflavone intervention. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 165–169.
30. Nikander E, Rutanen EM, Nieminen P, et al. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertil. Steril.* 2005; 83(1): 137–142.
31. Doerge D, Chang H. Inactivation of thyroid peroxidase by soy isoflavones, in vitro and in vivo. *J. Chromatogr B*, 2002; 777: 269–279.
32. Schmutzler C, Hamann I, Hofmann PJ, et al. Endocrine active compounds affect thyrotropin and thyroid hormone levels in serum as well as endpoints of thyroid hormone action in liver, heart and kidney. *Toxicology* 2004; 205: 95–102.
33. Kuhnle GGC, Dell'Aquila C, Aspinall SM, Runswick SA. Phytoestrogen content of fruits and vegetables commonly consumed in the UK based on LC–MS and 13C-labelled standards. *Food Chem.* 2009; 116: 542–554.
34. Chua R, Anderson K, Chen J, Hu M. Quality, labeling accuracy, and cost comparison of purified soy isoflavonoid products. *J. Alternat. Complement. Med* 2004; 10(6): 1053–1060.
35. Koblovská R, Pučelíková L, Lapčík O. Evaluation of isoflavonoid content in phytoestrogen food supplements. Book of abstracts of 4th International Symposium on Recent Advances In Food Analysis, Prague, Czech Republic, str. 552, 4.–6. 11. 2009.
36. Nurmi T, Mazur W, Heinonen S, et al. Isoflavone content of the soy based supplements. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2002; 28: 1–11.

Článek přijat redakcí: 15. 11. 2010

Článek přijat k publikaci: 15. 12. 2010

prof. Dr. RNDr. Oldřich Lapčík
Ústav chemie přírodních látek,
Fakulta potravinářské a biochemické
technologie, Vysoká škola chemicko-
technologická v Praze
Technická 5, 166 28 Praha 6
oldrich.lapcik@vscht.cz

