

Xenobiotika jako alternativa hormonální substituce u žen v klimakteriu

MUDr. Marie Vrzáňová, MUDr. Jana Heresová, CSc.

Fytoestrogeny (FE) jsou přirozené aktivní látky obsažené v rostlinách, u vyšších živočichů a u člověka jsou charakterizovány afinitou k estrogennímu receptoru (ER). Chemickou strukturou jsou fytoestrogeny vzdálené estrogenům, společným rysem je fenolové jádro v molekule, které umožňuje vazbu na ER s následnou metabolickou aktivitou a vylučováním podobně jako endogenní estrogény. Nejznámější skupinou fytoestrogenů jsou izoflavony, kumestany, flavony, lignany a další, liší se svými estrogenními vlastnostmi. Rizika HST u žen v klimakteriu jsou prokazatelná, FE vytváří možnosti alternativní léčby u žen, které estrogény nemohou užívat. Klíčová slova: fytoestrogeny, izoflavony, estrogény, menopauza.

Úvod

Fytoestrogeny (FE) a především izoflavony představují skupinu vysoce účinných rostlinných látek, které jsou slibnou alternativou k hormonální substituční terapii (HST) estrogény. V r. 2003 byla do seznamu známých karcinogenů americkým Department of Health and Human Services zařazena skupina steroidních estrogenů (nepokouší se hodnotit možný prospěch při užívání těchto látek), jejich užití při HST, jako kontraceptiva i jako složky hormonálních přípravků. Možné spojení se zvýšením rizika vzniku karcinomu estrogen-dependentních tkání, stejně jako zvýšený výskyt cévních komplikací při léčbě kombinované HST, je pravděpodobné a ukazují na něj výsledky studií HERS, ERA i WHI. Smyslem uveřejněných dat v těchto materiálech je snaha o zvýšení informovanosti o možných škodlivinách a hledání prevence při rozšířeném užívání estrogenů. Pozornost různých studií se v poslední době věnuje hledání cest alternativní léčby k HST, zejména slibné se ukazují výsledky léčby fytoestrogeny. Proto se řada studií zabývá průkazem těchto vlastností. Klinická pozorování vycházejí z poznání, že v řadě asijských zemí, kde je strava bohatá na sóju (izoflavony), nemají ženy rozvinuté klimakterické obtíže jako u evropské a americké populace. Pozorování, že samice zvířat žijící v zajetí a krměná sójou nemohou zabřeznout, že ovce pasoucí se na určitém druhu červeného jetele jsou neplodné, vedly k úvaze, že vysoký obsah

FE v těchto rostlinách působí u vyšších živočichů jako endogenní estrogény.

Funkce FE u rostlin je odlišná od úlohy estrogenů u živočichů. Netýká se tak funkce rozmnožovací, ale u rostlin plní funkci ochrannou a obrannou. Posilují imunitu rostliny, mají antioxidační vlastnosti, chrání rostlinu před patogeny – mají vlastnosti antiparazitární, antivirové, antibakteriální a fungistatické. Brání tvorbě nových cév (angiogenezi), což je vlastnost důležitá v boji se zhoubnými nádory.

Zdroje fytoestrogenů

Nejznámější skupinou FE jsou izoflavony. Je jich známo asi přes 1 000, jsou obsaženy zejména v luštěninách (hrách, čočka, fazole), v sóje, bobech, jeteli a vojtěšce. Nejvíce estrogenních vlastností mají ganistein, diadzein, biochenin. Působí jako stresové látky v ochraně proti útoku bakterií, plísni, parazitů, reagují na klimatické trauma. Flavony jsou převážně pigmenty v semenech a plodech žluté barvy, jejich estrogenní vlastnosti jsou slabé. Kumestany jsou silněji estrogenně působící látky nežli izoflavony. Jsou obsaženy v mladých luštěninách, mohutným zdrojem je červený jetel. Další, méně významné deriváty FE jsou v rýži, mrkvi, různých semenech, brokolici, žampionech, česneku, kávě a čaji. Obsah izoflavonů v rostlinách a jejich částech je závislý na půdních a klimatických podmínkách, stáří rostliny aj.

Chemická struktura a biogeneze je odlišná od endogenních estrogenů. Společným znakem je fenolové jádro v molekule, které propůjčuje estrogenní vlastnosti FE, umožňuje jejich vazbu na estrogenní receptor (ER). Tak jako přirozené estrogény se FE vstřebávají střevem, podléhají enterohepatálnímu cyklu, konjugují se s kyselinou glukuronovou a sírovou, konjugáty jsou vylučovány do moči a žluči, kde podléhají enterohepatální cirkulaci.

Hormonální účinky

V jádre buněk cílových tkání se váží FE na estrogenní receptor, regulují expresi genů, jejich doba retence v jádře buněk je však krátká. ER má dvě izoformy (alfa a beta). Afinita k β -ER je asi 5x vyšší. β -ER je převážně v kostech, plicích, prostatě, močovém měchýři, kůži, mozku. FE mohou tedy působit spolu s estrogény na kostní tkáň. V mozku a hypofýze snižují hladinu gonadotropinů (více ovlivňují FSH nežli LH). Tímto mechanismem mohou ovlivnit změny nálady, spánek, deprese, ale i cévní změny, mírnit návaly pocení a příznaky z nedostatku estrogenů. Nepůsobí téměř na mléčnou žlázu a na dělohu, které obsahují převážně α -ER. Spolu s estrogény se FE chovají jako agonisté, při vysokých dávkách mohou působit i jako antagonisté. Při estrogenním deficitu působí jako slabé estrogény.

Ovlivnění plodnosti

V r. 1946 poprvé prokázal existenci fytoestrogenů Bennetzen v souvislosti s neplodností ovcí pasoucích se na určitých pastvinách jako tzv. „jetelovou nemoc“ (clover disease). FE v potravě obohacené sojovými proteiny byly příčinou neplodnosti zvířat chovaných v zoologických zahradách. Nejsou však známy nežádoucí vlivy na plodnost populací konzumujících tradičně sóju bohatou na FE.

Orgánové účinky FE

Fytoestrogenní aktivita izoflavonů (ganistein, diadzein, kumetrol) je asi 10 000x menší nežli účinek estradiolu. Děloha obsahuje převážně α -ER, ke kterému mají FE menší vazbu. U žen v menopauze nebylo při podávání izoflavonů pozorováno žádné nepravidelné krvácení. Ultrazvukové vyšetření neprokázalo změnu v děložní sliznici ani po 6měsíčním podávání, výška děložní sliznice po tomto období odpovídala atrofii (výška 3 mm). Proliferační efekt na sliznici dělohy nebyl prokázán (studie

doc. Strnada – 5). Mléčná žláza patří rovněž k orgánům s vyšším obsahem α -ER. Podávání izoflavonů nevedlo u sledovaných žen k mastodyni, ani vyšší výskyt neoplazií prsu nebyl jednoznačně potvrzen. Estrogeny ovlivňují významně kůži a její adnexa. Působí přísun tuků do kůže, zabraňují vysychání, zvyšují tvorbu kolagenních a elastických fibril. V klimakteriu, kdy pokles estrogenů působí vysychání, zblednutí, při ztenčení kůže je vyšší dráždění nervových zakončení, zvyšuje se citlivost. Objevují se pigmentové skvrny, cévy se rozšiřují, vznikají křečové žíly. Izoflavony zřetelně zlepšují prokrvení a nárůst tloušťky kůže, zvýšením tvorby hyaluronové kyseliny výrazně zlepši hydrataci pokožky a zvyšují tvorbu kolagenních i elastických vláken. Pozitivní vliv je i na růst vlasů. Klimakterium je provázeno řadou nepříjemných příznaků. Časté jsou bolesti kloubů, cévní komplikace, plíživě nastupuje úbytek kostní hmoty, dochází ke změně metabolismu mozkové tkáně s rizikem vývoje Alzheimerovy choroby, zvyšuje se riziko vzniku neoplazií.

U žen v Asii se tyto změny postupujícího věku objevují daleko méně. Roli pravděpodobně hraje skladba potravy, která je v těchto zemích tradičně bohatá na sojové produkty obsahující izoflavony.

Metabolické účinky v organizmu

Fytoestrogeny při dlouhodobém užívání mohou spolupůsobit na cílové tkáni s živočišnými estrogeny, ale mohou být i antagonisty, pokud vazbou na ER blokují účinek endogenních estrogenů. Působení FE je výraznější u žen v menopauze, kde chybí působení „silných“ estrogenů, které mají vyšší afinitu k ER. Významnou vlastností izoflavonů je účinek na játra, kde zvyšují tvorbu SHBG (sex hormon binding globulin). Tyto globuliny potom v krvi silně váží estrogeny, ale i androgeny a tím snižují jejich biologickou dostupnost v tkáních. FE mohou ovlivňovat hormonální hladiny prostřednictvím enzymů. Inhibicí aromatáz v cílové tkáni limitují lokální konverzi prekurzorů na estrogeny. Působí i na další enzymy ve steroidní kaskádě: na 17β -hydroxysteroidní dehydrogenázu (17HSD) a 5α -reduktázu, enzym ovlivňující místní konverzi testosteronu na aktivní dihydrotestosteron. Inhibicí aktivity specifických tyrozin kináz, enzymů nezbytných pro zprostředkování účinku růstových faktorů (IGF, EGF, inzulin), mohou být FE chápány jako látky protinádorové. Při nádorovém růstu je no-

votvorba cév nutným procesem k výživě rostoucího nádoru. Růstové faktory produkované samotnými nádory tento proces podporují. Izoflavony naopak neovaskularizaci inhibují. U zvířat byla provedena pozorování, že obsah sóji v potravě omezil výskyt nádorů střeva, jater, prostaty, žaludku a kůže. Tato pozorování nelze přenést jednoznačně do humánní medicíny. Předpokládá se však preventivní vliv na spontánní výskyt těchto nádorů.

Menopauza

Menopauza je definitivní ukončení menstruace u žen. V tomto období klesá produkce ovariálních hormonů. Objevují se známky estrogenního deficitu. Klimakterium nastupuje zpravidla mezi 45.–55. rokem věku ženy. V časném klimakteriu je nedostatek estrogenů provázen především vasomotorickými a psychickými příznaky. Tyto obtíže jsou většinou přechodné, trvají zhruba 1–2 roky. Trpí jimi asi 80 % žen. Deficit estrogenů má vliv na funkci, řízení a strukturu mnoha orgánů. Souhrnně jsou tyto změny nazývány „výpado- vými jevy“.

Patří k nim:

- návaly pocení, bušení srdce
- poruchy spánku
- bolesti kloubů
- suchost pokožky, padání vlasů
- zvýšená nervozita
- lítostivost
- porucha koncentrace, rozhodování
- celkový pocit únavy, pocit stárnutí.

Cévní změny v menopauze

Dlouhodobý nedostatek estrogenů vede k progresi aterosklerózy, k nárůstu kardiovaskulárních chorob: ischemické choroby srdeční (ICHS) a cévních mozkových příhod (CMP). Pozdní menopauza s metabolickým estrogen-deficitním syndromem je charakterizovaná poruchami tvorby lipidů. Diabetes mellitus provázený sekundární dyslipidemií, obezita viscerálního typu a arteriální hypertenze jsou významnými rizikovými faktory kardiovaskulárních chorob. Navíc nedostatek pohybu, kouření a ztráty sociálního zajištění ve stáří mohou ovlivňovat kardiovaskulární mortalitu.

Kostní metabolismus

V produktivním věku je remodelace kosti vyrovnaná. V postmenopauze aktivací os-

teoresorpčních cytokinů (IL-1, IL-6, IL 11, TNF) převažuje osteoresorpce nad osteosyntézou, snižuje se využitelnost vápníku, tvorba vitamínu D klesá. Kost se postupně demineralizuje, vzniká osteopenie a postmenopauzální osteoporóza s rizikem atraumatických zlomenin. Osteoporóza je velkým civilizačním problémem současnosti, v ČR trpí osteoporózou každá třetí žena starší 55 let.

Jak léčit ženy v klimakteriu?

Aktivní přístup žen – úprava životosprávy, změna životního stylu, odstraňování rizikových faktorů jako je kouření, více pohybu a zdravá všestranná výživa pomáhá mnoha ženám prožít klimakterium bez větších obtíží. Medikamentózní léčbu by měly využít ženy s výraznými obtížemi. Standardním postupem je zavedení hormonální substituční léčby (HST). Studie prováděné ke zhodnocení účinků HST ukazují výrazné zlepšení stavu kůže, kožních adnex, sliznic, zpomalení nástupu kostních i cévních změn. Ne tak optimistické jsou závěry studií zaměřené na sledování vlivu kombinované HST na kardiovaskulární systém a na výskyt estrogen-dependentních nádorů při dlouhodobém užívání hormonálních přípravků. Ačkoliv se předpokládá příznivý vliv estrogenů na vývoj aterosklerózy, estrogeny pozitivně působí na cévní průsvit a lipidové spektrum, studie HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) a studie ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis) uveřejněné v r. 2002 v odborném tisku, ukazují nejednoznačné výsledky v prevenci cévních onemocnění u žen s pozitivní kardiální anamnézou. V obou randomizovaných a placebem kontrolovaných studiích došlo v prvních dvou letech k statisticky významnému zvýšení koronárních příhod a u první sledované skupiny se zvýšilo procento tromboembolií. Ani výsledek studie WHI (Women's Health Initiative), kdy HST užívaly ženy bez prokazatelného onemocnění srdce, nesplnil očekávání. Závěry studie ukázaly vyšší rizika jak ve zvýšení koronárních příhod a cévních mozkových příhod (CMP), při dlouhodobém užívání i zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu (při užívání kombinované HST nad 5 let), globální index ukázal převahu rizika nad prospěšností léčby (snížení procenta zlomenin). Obecně tedy platí, že HST nelze předepisovat každé ženě. Je nutný individuální přístup s přísným respektováním indikací a kontraindikací léčby.

Obecně platné kontraindikace podávání estrogení substituční léčby jsou:

- tromboembolická nemoc (TEN)
- ICHS – ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda
- diabetes mellitus s orgánovými změnami
- dekompenzovaná hypertenze
- aktivní jaterní onemocnění
- nádory jater
- prokázaná cholelithiáza (žlučové kameny)
- karcinom prsu
- nepravidelné krvácení z dělohy z neznámé příčiny a další.

Pro rozšíření možností substituční léčby jsou vyhledávány další látky, které by uvedená rizika nezvyšovala a svým účinkem by nahradila klasické estrogeny HST. Naděje jsou vkládány do izoflavonů – rostlinných estrogenů. Uplatňují se jako agonisté zejména v situacích, kdy vlastní endogenní sekrece estrogenů klesá.

Výzkumy v populaci asijských žen (Japonsko, Čína, Malajsie), kde je sója přiroze-

nou součástí potravy ukázaly, že tyto ženy mají méně klimakterických obtíží a mají menší riziko osteoporózy nežli evropské a severoamerické ženy. Vysoká spotřeba sóji (až 250 mg/pro die) snižuje riziko vzniku nádorů zažívacího traktu a plic. U žen, které konzumují ve větší míře sóju, je objektivně nižší výskyt nádorů prsu i dělohy a nádory jsou méně invazivní. *Inhibiční účinek fytoestrogenů* na nádorový růst vyplývá z řady epidemiologických studií, pozorování účinků u zvířat, i v experimentu.

Sójový výtažek ganistein v experimentální studii zvyšoval hladinu kalcia v pokusném mediu, zvýšil aktivitu enzymu alkalické fosfatázy, který se účastní remodelace kosti a ve vyšší koncentraci inhiboval resorpci kosti slepičími osteoklasty. Toto pozorování je důležité, protože ukazuje možné zařazení izoflavonů do skupiny látek používaných k *prevenci osteoporózy* u žen v menopauze, bez závažných rizik, jaké přináší podávání estrogenů.

Fytoestrogeny *zlepšují kognitivní funkce* jako učení, krátkodobou paměť a pozornost.

Mají vliv na aktivaci sensomotorických funkcí jako je jemný hmat, sluch, čich, motorickou aktivitu. Vliv izoflavonů, podobně jako estrogenů, může přímo souviset s účinkem na regulaci růstového faktoru neuronálních dendritů. Předpokládá se při dlouhodobém užívání prevence vzniku Alzheimerovy choroby, nebo alespoň na oddálení manifestace příznaků jako jsou změny nálady, anxieta, únavnost, ztráta libida. Libido je ovlivněno jak emočními vlivy a vlivy prostředí, tak hormonálními hladinami. 45% žen si stěžuje na sexuální dysfunkci s nástupem menopauzy. Flavonoidy jsou *významnou součástí antioxidačního systému*, zabraňují peroxidaci lipidů (snižují hladinu LDL cholesterolu inhibicí oxidace LDL proteinu). Ganistein má přímý vazodilatační a antiagregační účinek

Alternativy HRT – dostupné přípravky na našem trhu

Viz tabulka 1.

Tabulka 1.

	přípravek	složení (1 tbl)
Přípravky pro léčbu akutního klimakterického syndromu		
extrakt ze sójových klíčků	Isofem Plus	400 mg (40–48 mg izoflavonů)
sójový extrakt	Isoflavone	100 mg (40 mg izoflavonů)
sójový extrakt	Estrovone	25 mg + 50 mg
+ extrakt z červeného jetele	Femiwel	50 mg + 28 mg (100 mg květu), vitamin E 10 mg
extrakt z červeného jetele	Menoflavon	362 mg standardizovaný na 40 mg izoflavonů
	Femiflavon – forte	izoflavony jetele 40 mg, extrakt semen <i>Silybum marianum</i> 50 mg, extrakt plodů a listů <i>Vitis vinifera</i> 50 mg, karotenoidy, kyselina listová, vitaminy B6 a B12
	Menotea	1 g trifolii pratensis flos v nálevovém sáčku
mateří kašička, květní a fermentovaný pyl	Sarapis	+ vitamin C, vitamin E, koenzym Q10, β-karoten, železo, selen, sójový olej, lecitin
	Ambrosie H	včelí pyl 280 mg, mateří kašička 20 mg, hyaluronan 20 mg, vitamin C 20 mg
	Melbromenox	pyl perga 367, mateří kašička lyofilizovaná, koenzym Q10, propolis, vitamin C
	Melbrosia	čištěný květní pyl, perga, mateří kašička lyofilizovaná, acerola extractum (vitamin C)
Cimicifugae extractum siccum	Menofem	1,66–2,86 mg
	GS Merilin	1,66 mg (odp. 20 mg drogy), vápník 250 mg, vitamin D 0,01 mg (cholecalciferolum D3 10 mg)
vícesložkové směsi	Estromenox	perga pyl 50 mg, sójové izoflavony extr. 70 mg, <i>Cimicifuga racemosa</i> 20 mg, grape seed extr., propolis extr. 10 mg, koenzym Q10 5 mg, Se 2,5 µg, vitamin C 30 mg + D 3
	Medamenox	Perga 367 pyl 10 mg, mateří kašička 33 mg, <i>Cimifuga racemosa</i> 20 mg, koenzym Q10 5 mg, Se 25 µg, vitamin C 30 mg
	Soja plus	květní pyl, bioflavonoidy, šalvějový extrakt, mateří kašička, extrakt ze sójových bobů 150 mg
	HRT bylinný	ploštičník, červený jetel, andělíka čínská, drmek obecný, lopuch větší, smldíneček
	Meno-Balance	izoflavony ze sóji 62,5 mg, gamma oryzanol 50 mg, <i>Angelica sinensis</i> 50 mg
	Menobiol	ovofosfolipidy, nenasycené mastné kyseliny, Zn, citroflavonoidy, vitaminy C, E, B12, β-karoten
	Tofupill	tofu 322 mg (obsahuje 38 mg izoflavonů), calcium fosfát
	Menopausal Formula	Ca, vitamin C, Mg, vitamin E, K, Zn, β-karoten, eleuterokok ostenitý, lékořice, ploštičník, čubet benedikt, drmek obecný, děhel čínská
	Klimenol	125 mg sójové izoflavony, 20 mg <i>Cimifuga racemosa</i> , 25 mg angelika, 20 mg <i>Trifolium pretense</i>
	Menopace	biotin, vitaminy A, B, C, D, E, stopové prvky



Přípravky zaměřené na prevenci osteoporózy (Ca, vitamin D, K)

Bonelit	Ca 500 mg, vitamin D3 0,005 mg, vitamin K1 0,005 mg, vitamin C 50 mg, sójové izoflavony 30 mg
Estromineral	sójové izoflavony 60 mg, <i>Lactobacillus sporogenes</i> 500 mil., vitamin D3 0,005 mg, Ca 141 g
Femikalk	sójové izoflavony 17 mg, Ca 267 mg, B1 mg, vitaminy D3, B6, K, E
Isoflavony	Ca 334 mg, vitamin D 0,005 mg, vitamin K 0,0015 mg, Mg 200 mg, Zn 10 mg, Nova Soy (Izoflavony 40 %) 100 mg

Přípravky jsou polykomponentní, kromě izoflavonů či Ploštičniku hroznatého (*Cimifuga racemosa*) obsahují vitaminy B, C, E, stopové prvky, materi kašičku, květné pyly, mnohé jsou obohaceny o kalcium a vitamin D. Preparáty obsahující izoflavony ze sóji nebo červeného jetele se využívají především k potlačení časných klimakterických projevů. Červený jetel obsahuje více izoflavonových složek než sója. To dává větší prostor pro indikaci preparátů z červeného jetele. Při dlouhodobém užívání těchto přípravků se uplatňují pozitivní účinky na lipidový a kostní metabolismus. Přípravky jsou volně prodejné a jsou registrovány jako potravinové doplňky. Nemusí tedy prokazovat svoji účinnost a bezpečnost pro estrogen senzitivní tkáň a zkoumá se pouze jejich zdravotní nezávadnost. Při výběru fytohormonů je třeba věnovat pozornost složení celého přípravku. Vitaminy skupiny B u některých žen mohou vést ke zvýšení hmotnosti. Vitamin D a kalcium je vhodný jako prevence osteoporózy. Většina přípravků je dobře snášena, ve výjimečných případech se mohou objevit mírné zažívací obtíže, které většinou nejsou důvodem k přerušení léčby. Uvedené preparáty jsou vhodnou alternativou pro ženy, které nemohou nebo nechťejí užívat hormonální substituční léčbu.

Závěr

Cílem péče o ženy v klimakteriu je zmírnění psychických a fyzických obtíží v časné fázi menopauzy a zabránění rychlého rozvoje tkáňových změn s dlouhodobými následky vlivem estrogenního deficitu. Délka života žen se zvyšuje, poslední třetinu života žena stráví v postmenopauzálním období. Proto je důležité tento čas strávit kvalitně. Ženám, které mají relativní kontraindikaci užívání estrogenní substituční léčby, nebo ji nechťejí užívat, přináší *přírod-*

ní nesteroidní izoflavony alternativu v léčbě klimakterických obtíží. Zejména návaly, pocení, nespavost, ale i pocit únavy se během několika týdnů mohou částečně nebo i úplně zlepšit či zcela odeznít. Izoflavony představují skupinu vysoce aktivních rostlinných látek, xenobiotik, která je slibnou alternativou k substituční léčbě estrogeny. Nabízí méně rizik s dobrými výsledky a příznivým ovlivněním zdravotního stavu. Klinické i laboratorní výsledky prokázaly, že podávání fytochemikálií přispívá k prevenci chorob mající svůj původ v oxidačním poškození biologických struktur (ateroskleróza, kardiovaskulární onemocnění), v prevenci osteoporózy, upravuje suchost kůže, sliznic, zvýšené padání vlasů. Při dlouhodobém podávání zlepšuje psychickou stabilitu ženy a pomáhá redukovat menopauzální příznaky.

Flavonoidy jednoznačně vykazují významnou steroidní hormonální aktivitu, současně mají účinek v modifikování rizika vzniku karcinomu. V prevenci nádorového bujení obecně inhibují neovaskularizaci a proliferaci tumorálních buněk ovlivněním enzymové aktivity a metabolismu DNA. Epidemiologické studie prokázaly významné snížení estrogen-dependentních tumorů, osteoporózy i kardiovaskulárních onemocnění u populací tradičně konzumujících vysoké dávky flavonoidů (Asie). Multiorganové působení fytoestrogenů je velkým příslibem pro jejich využití v humánní medicíně.

MUDr. Marie Vrzáňová

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
e-mail: marie.vrzanova@lfmotol.cuni.cz

Literatura

1. Barnes S. The chemopreventive properties of soy isoflavonoids in animal models of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 46(2–3): 169–179.
2. Donát J. Kdy volit fytoestrogeny z červeného jetele? *Klimakterická medicína* 2005; 4(10): 15–16.
3. Grady D, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6–8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288(7): 49–57.
4. Herrington DM, Reboussin DM, Klein KP, et al. The estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study – study design and baseline characteristics of the cohort. *Control Clin Trials* 2000; 21(3): 257–285.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group. *JAMA* 1998; 280(7): 605–613.
6. Chi-Ling Chen, Weis NS, Newcomb P, Barlow W. White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287(6): 734–737.
7. Liggins J, Bluck IJ, Runswick S, Atkinson C, Coward WA, Bingham SA. Daidzein and genistein contents of vegetables. *Br J Nutr* 2000; 84(5): 717–725.
8. Newton KM, Reed S, Grothaus L, et al. The herbal alternatives for menopause (HALT) study: background and study design. *Maturitas* 2005; 52: 134–146.
9. Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Soy product intake and premenopausal hysterectomy in follow-up study of Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55(9): 773–777.
10. Strnad P. Závěrečná zpráva půlroční studie pro firmu Biovit impex Co. s přípravkem Swis Herbal Remedies Ltd., Kanada–SwisEstrovone 75 mg, 2001; Gynekologicko – porodnická klinika FN Motol, Praha.
11. Stárka L, a kolektiv. Aktuální endokrinologie, Maxdorf, 1999; 738: (Fytoestrogeny 189–98).
12. Šormová I. Fytoestrogeny v léčbě klimakterického syndromu. *Klimakterická medicína* 2003; 1 (8): 6–8.
13. Wang C, Kurzer MS. Efekt of phytoestrogens on DNA synthesis in MCF-7 cells in the presence of estradiol or growth factors. *Nutr Cancer* 1998; 31 (2): 90–100.
14. Writing group for the Women's health initiative investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288(7): 321–333.
15. Xu X, Duncan AM, Merz BE, Kurzer MS. Effects of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 1998; 7(12): 1101–1108.