

# RASTLINSKI PRIPRAVKI ZA LAJŠANJE SIMPTOMOV MENOPAVZE

## PLANT PRODUCTS FOR THE RELIEF OF MENOPAUSE SYMPTOMS

AVTORJI / AUTHORS:

Klara Gregorič, mag. biotehnol.  
prof. dr. Tea Lanišnik Rižner, uni. dipl. kem.  
asist. dr. Maša Sinreih, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,  
Inštitut za biokemijo. Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-mail: masa.sinreih@mf.uni-lj.si

## 1 UVOD

Ob prehodu v menopavzo, v obdobju klimakterija, s katerim označujemo obdobje pred nastopom menopavze in po njej (to obdobje lahko traja od nekaj mesecev do več let), se ženske srečujejo z značilnimi klimakteričnimi simptomi, ki so posledica zmanjšane nastajanja spolnih hormonov estradiola in progesterona. Spremenjeno hormonsko rav-

### POVZETEK

Prehod v menopavzo in menopavzo samo pogosto spremljajo simptomi, ki so posledica spremenjenega hormonskega ravnotežja. Značilni simptomi, kot so vročinski oblivi, nespečnost in spremenljivo razpoloženje, vplivajo na kakovost življenja ženske v tem obdobju. Čeprav za lajšanje teh težav običajno predpišemo hormonsko nadomestno terapijo, pa je v zadnjem času vedno več zanimanja za izdelke rastlinskega izvora, ki bi omilili te simptome. Večinoma izdelke iz rastlin, ki naj bi zmanjšali klimakterične težave, prodajajo kot prehranska dopolnila, v Sloveniji pa sta na voljo tudi dve zdravili rastlinskega izvora. Za rastlinske pripravke, ki se največkrat pojavijo v teh izdelkih, smo poiskali podatke o njihovi učinkovitosti, varnosti in mehanizmi delovanja.

### KLJUČNE BESEDE:

fitoestrogeni, menopavza, rastline, simptomi

### ABSTRACT

Menopause is characterised by typical symptoms that arise due to the altered hormone balance. Hot flushes, insomnia and labile moods can affect the quality of life of menopausal women. Usually, hormone replacement therapy is prescribed to alleviate extreme menopausal symptoms, although recently plant products have gained more interest. Most medicinal plants that are meant to reduce menopausal symptoms are sold as dietary supplements; however, there are two herbal medicinal products that are available over the counter in Slovenia. Here we present data on effectiveness, safety and mechanisms of action of herbal preparations that are most commonly used in products for the alleviation of menopausal symptoms.

### KEY WORDS:

phytoestrogens, plants, menopause, symptoms

notežje povzroči nastanek telesnih (vazomotorni simptomi, kot so vročinski oblivi in nočno potenje, kar posledično vodi v nespečnost) in duševnih težav (spremenljivo razpoloženje, depresija in razdražljivost). Posledica dolgotrajnega pomanjkanja estrogenov je tudi zmanjšana mineralna gostota kosti, kar vodi do osteoporoze (1, 2). Vsi naštetih simptomi vplivajo na kakovost življenja žensk v tem obdobju (3), zato je razumljivo, da iščejo način, kako

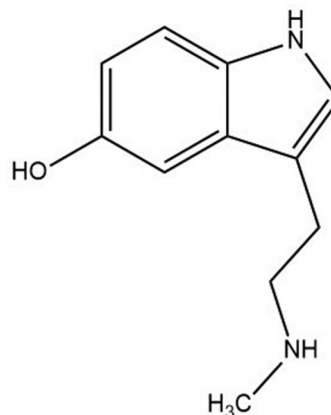


si olajšati te težave. Običajno za blaženje klimakteričnih simptomov predpišemo hormonsko nadomestno terapijo (4). Čeprav je hormonska nadomestna terapija učinkovita pri zmanjševanju pojava vročinskih oblivov, pa so z njo povezana tudi nekatera tveganja (povečano tveganje za vensko trombozo in raka dojk) (5, 6), zato se ženske, ki ne želijo jemati hormonov, jih slabo prenašajo ali pa je zanje ta terapija kontraindicirana, lahko odločijo za alternativna zdravljenja, kot je uporaba rastlinskih pripravkov (4).

V članku bomo predstavili rastline, ki se največkrat pojavljajo v proizvodih za lajšanje klimakteričnih težav, samostojno ali v kombinaciji z drugimi rastlinami. Večinoma te proizvode prodajajo kot prehranska dopolnila, v Sloveniji pa sta na voljo tudi dve zdravili rastlinskega izvora. Pripravki so zbrani v preglednici 1. Poiskali smo podatke o njihovi učinkovitosti pri blaženju klimakteričnih težav, o njihovi varnosti in mehanizmu delovanja. Ker je spekter simptomov menopavze širok, smo se pri učinkovitosti delovanja osredotočili na blaženje vročinskih oblivov, ki so eden od najznačilnejših simptomov menopavze ter glavnih vzrokov za zmanjšano kakovost življenja pri ženskah v menopavzi (7), njihov pojav pri slovenskih ženskah pa je visok (8).

## 2 GROZDNATA SVETILKA

V Sloveniji je za lajšanje simptomov, povezanih z menopavzo, na voljo zdravilo rastlinskega izvora, ki je pripravljeno iz korenike grozdnate svetilke (*Cimicifuga racemosa*). Njeno učinkovitost so preverjali v mnogih raziskavah. V preglednem članku iz leta 2012, ki vključuje analizo 16 randomiziranih kontroliranih raziskav z 2027 peri- ali postmenopavznimi ženskami (v povprečju so 23 tednov dnevno jemale 40 mg ekstrakta korenike grozdnate svetilke), so zaključili, da so trenutni dokazi nezadostni, da bi podpirali uporabo grozdnate svetilke za blaženje simptomov menopavze (9); ob tem so opozorili na negotovo kakovost raziskav in poudarili potrebo po izboljšanjem poročanju o uporabljenih metodah). Novejša raziskava iz leta 2017 potrjuje, da je ekstrakt korenike grozdnate svetilke pri blaženju vazomotornih simptomov menopavze učinkovitejši kot placebo (10). Evropska agencija za zdravila je v svoji monografiji zapisala, da je uporaba korenike grozdnate svetilke za lajšanje simptomov menopavze upravičena, saj klinične raziskave pri ljudeh potrjujejo njeno učinkovitost (11, 12).



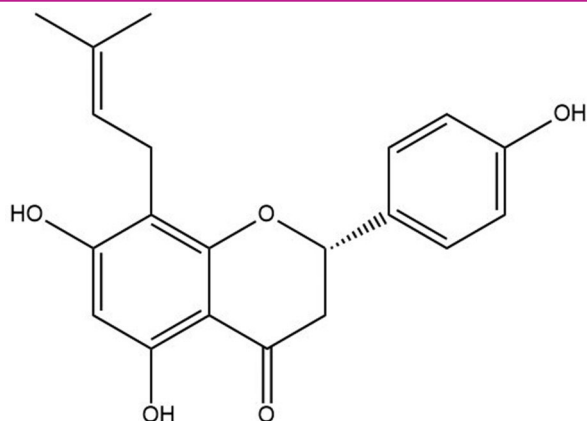
Slika 1: *Nw*-metilserotonin.

Figure 1: *Nw*-methylserotonin.

Natančnega mehanizma, s katerim deluje ekstrakt korenike grozdnate svetilke, še niso pojasnili, prav tako ni znano, katera učinkovina je odgovorna za njegovo delovanje. Ekstrakt naj ne bi imel estrogenega učinka (13). Čeprav grozdnata svetilka vsebuje tudi veliko triterpenskih glikozidov (14), pa še ni dokazov, da bi bili ti glavne učinkovine pri lajšanju klimakteričnih težav (12). Ena od hipotez je, da učinkovitost grozdnate svetilke pri zmanjšanju frekvenc vročinskih oblivov izhaja iz serotonergične aktivnosti. Ekstrakt vsebuje učinkovine, ki delujejo kot delni agonisti serotoninškega receptorja 5-HT (5-hidroksitriptamin), ki se nahaja v hipotalamusu in je povezan s termoregulacijo. Iz 75-odstotnega etanolega ekstrakta, standardiziranega na 5,6 % triterpenskih glikozidov, so identificirali spojino  $N_w$ -metilserotonin (slika 1), ki bi bila lahko glavna učinkovina ekstrakta (15). Drugi način delovanja metanolnega ekstrakta korenike grozdnate svetilke bi bil lahko s triterpenoidi prek modulacije receptorja GABA<sub>A</sub> (16). Triterpenoid deoksiaktein je povezan tudi s pozitivnimi učinki pri osteoporozi, vpliva na rast in diferenciacijo osteoklastov ter mineralizacijo (17).

## 3 NAVADNI HMELJ

Prehranska dopolnila, ki jih priporočajo pri težavah, povezanih z menopavzo, pogosto vsebujejo tudi ekstrakt cveta navadnega hmelja (*Humulus lupulus*). Navadni hmelj je namreč vir številnih biološko aktivnih molekul, med njimi tudi 8-prenilnaringenina (slika 2), ki velja za enega od najmočnejših do sedaj odkritih fitoestrogenov (18, 19). 8-prenilnaringenin je



Slika 2: 8-prenilnaringenin.  
Figure 2: 8-prenylnaringenin.

tudi inhibitor aromataze, pomembnega encima v sintezi estrona ali estradiola (18). Navadni hmelj vsebuje še druge biološko aktivne flavonoide, kot sta izoksantomol in 6-prenilnaringenin, za katerega so ugotovili, da inducira netoksično 2-hidroksilacijo estrogenov pri celičnih linijah raka dojke (19). Fitoestrogeni so spojine rastlinskega izvora, ki se vežejo na receptorje za estrogene in delujejo podobno kot ženski spolni hormoni estrogeni. Vežejo se na oba tipa receptorjev za estrogene (ER),  $\alpha$  in  $\beta$ , vendar je afiniteta vezave na tip  $\beta$  nekaj desetkrat močnejša, njihov učinek pa je lahko agonističen, delno agonističen ali antagonističen (20). Fitoestrogeni najverjetneje delujejo tudi posredno prek vpliva na fiziološke koncentracije estrogenov, saj zavirajo tudi encime v biosintezi estrogenov (21). Viri fitoestrogenov so raznoliki, najdemo jih v soji in drugih stročnicah ter v številnih vrstah sadja in zelenjave, kot so granatno jabolko, maline, jagode, korenje in špinača (20). Po strukturi jih razdelimo v pet glavnih skupin: flavonoide, elagitanine, kumestane, stilbene in lignane. Skupino flavonoidov med drugim sestavljajo flavoni, izoflavoni in flavanoni (22, 23).

8-prenilnaringenin je derivat flavanona naringenina. V nasprotju z večino drugih poznanih fitoestrogenov se veže predvsem na receptor ER- $\alpha$  (24). Raziskave *in vivo* so pokazale, da 8-prenilnaringenin lajša klimakterične simptome, kot so vročinski oblivi, z zniževanjem serumskega luteinizirajočega hormona in folikel stimulirajočega hormona ter zvišanjem koncentracije prolaktina (25) deluje pa tudi zaščitno pri osteoporozi (26).

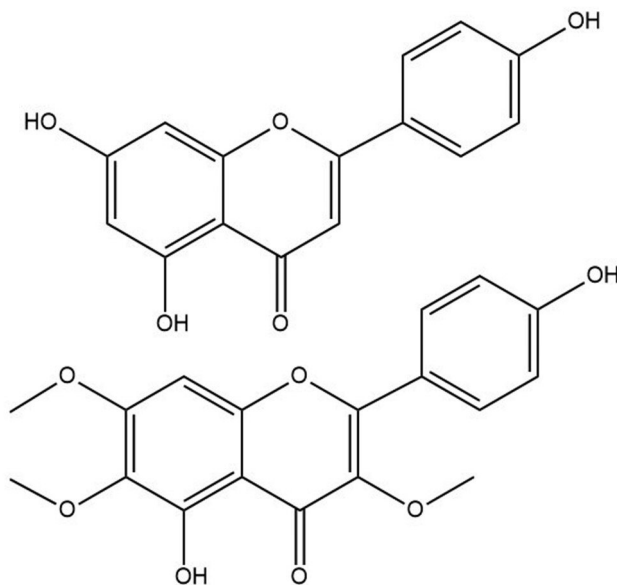
Kliničnih raziskav o učinkovitosti pripravkov hmelja za lajšanje klimakteričnih simptomov je malo, zato so dokazi o učinkovitosti skopi, število udeležencev v raziskavah pa je majhno. V raziskavi iz leta 2016, ki je vključevala 120 udeleženk, so pokazali, da pripravek z uprašenim cvetom na-

vadnega hmelja učinkovito zmanjša pojavnost vročinskih oblivov (27). Podatki, ki so trenutno na voljo, ne zadostujejo, da bi podpirali rabo hmelja pri zdravljenju simptomov menopavze (28), priporočen pa je za lajšanje simptomov mentalnega stresa in nespečnosti (29).

Ker je znano, da 8-prenilnaringenin zaradi aktivacije ER- $\alpha$  spodbuja proliferacijo celic modelne celične linije raka dojke MCF-7, nekateri raziskovalci opozarjajo, da bi dolgotrajna uporaba ekstrakta navadnega hmelja lahko imela neželene učinke. Zato poudarjajo potrebo po več raziskavah o kvantifikaciji in eliminaciji varnostnih tveganj ter dodatnih farmakokinetičnih raziskavah, da bi ugotovili odnos med odmerkom in odgovorom ter identificirali optimalni režim odmerjanja (30).

## 4 NAVADNA KONOPLJKA

V pripravkih, ki so namenjeni blaženju menopavznih težav, se pojavlja tudi plod navadne konopljike (*Vitex agnus-castus*). *In vitro* ima ekstrakt navadne konopljike šibko afiniteto za vezavo na receptorje za estrogene in modulira izražanje genov, odzivnih na hormone (31). Iz navadne konopljike so izolirali več snovi, ki bi bile lahko pomembne za njeno biološko učinkovitost, kot šibka selektivna liganda ER- $\beta$



Slika 3: Apigenin (zgoraj) in penduletin (spodaj).  
Figure 3: Apigenin (up) and penduletin (down).

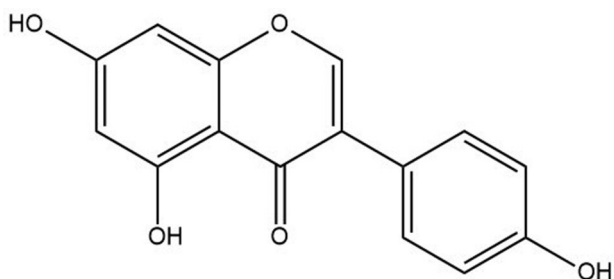
pa so identificirali flavona apigenin in strukturno soroden penduletin (slika 3) (32).

Mehanizma delovanja ekstrakta plodu navadne konopljike še niso pojasnili, znano pa je, da vključuje učinkovine, ki delujejo kot agonisti opioidnih receptorjev, za katere predvidevajo, da bi bili lahko delno vpleteni v nastanek vročinskih oblivov (33). Na voljo je malo kliničnih raziskav, ki so proučevale vpliv ekstrakta navadne konopljike na menopavzne simptome, njihovi zaključki pa so si nasprotujoči (34, 35). Trenutno je premalo podatkov, da bi ekstrakt konopljike lahko priporočali za lajšanje menopavznih simptomov, uporaba pa je priporočena pri lajšanju predmenstrualnega sindroma, čeprav mehanizem delovanja še ni pojasnjen (36). Ugotovili so, da plod navadne konopljike vsebuje učinkovine, ki so agonisti dopaminskih receptorjev, kar zavira sproščanje prolaktina (37). Na osnovi tradicionalne uporabe in kliničnih raziskav lahko zaključimo, da je plod navadne konopljike varen za uporabo, potrebna pa je previdnost pri ljudeh, ki imajo težave, povezane s hipofizo (36).

## 5 SOJA

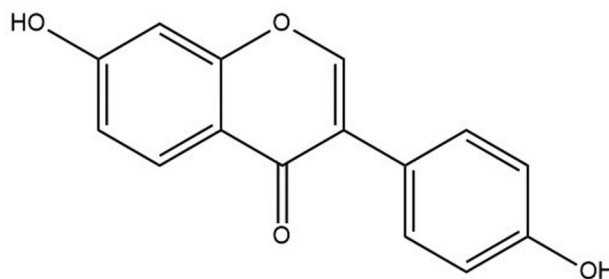
V rastlinskih pripravkih semena soje (*Glycine max*) sta najbolj zastopana fitoestrogena iz podskupine izoflavonov genistein (slika 4) in daidzein (slika 5) (38). Genistein se močnejše kot na ER- $\alpha$  veže na ER- $\beta$ , s tem posnema delovanje estrogenov in predvidoma kot modulator ER uravnava izražanje genov (39).

Daidzein je drugi najpogostejši izoflavon v soji (38). Njegova estrogena aktivnost je v primerjavi z genisteinom šibkejša, tudi daidzein pa se veže predvsem na ER- $\beta$ . Približno tret-

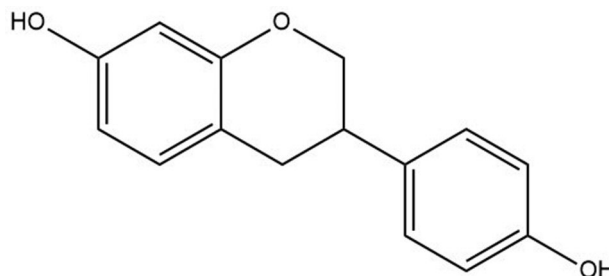


Slika 4: Genistein.  
Figure 4: Genistein.

jina ljudi ima v svojem črevesju mikroorganizme, ki so sposobni pretvoriti daidzein v ekvol (slika 6), ki ima visoko afiniteto za vezavo na ER, in sicer se veže predvsem na ER- $\beta$ , njegova vezava pa je primerljiva z vezavo genisteina. Afiniteta ekvola za vezavo na ER je veliko višja kot pri njegovem prekurzorju daidzeinu. Zaradi tega je učinkovitost sojinih izoflavonoidov lahko odvisna od posameznikove zmožnosti biotransformacije sojinih izoflavonoidov v ekvol (40).



Slika 5: Daidzein.  
Figure 5: Daidzein.



Slika 6: Ekvol.  
Figure 6: Equol.

Pregledna raziskava je pokazala, da vključevanje soje v prehrano ne zmanjša pogostosti ali jakosti vročinskih oblivov, prav tako je pri zmanjševanju vročinskih oblivov neučinkovito jemanje sojinih ekstraktov. Kot učinkovita pri zmanjševanju števila vročinskih oblivov se je izkazala uporaba genisteina, in sicer v odmerkih 30–60 mg (41). Druga pregledna raziskava z metaanalizo je zaključila, da uporaba fitoestrogenov zmanjša frekvenco pojava vročinskih oblivov, na druge menopavzne simptome pa nima vpliva. Neželeni učinki pri jemanju fitoestrogenov se ne razlikujejo od tistih, ki se pojavljajo pri placebo skupini. Več raziskav je o učinkovitosti fitoestrogenov podalo različne zaključke, kar skupaj s heterogenostjo raziskav, v katerih niso uporabljali standardiziranih odmerkov, otežuje analizo in primerjavo ter izpeljavo prepričljivih zaključkov (42). Evropska agencija

za zdravila je na podlagi razpoložljivih kliničnih podatkov zaključila, da ne zadostujejo, da bi podpirali učinkovito uporabo sojinih izoflavonov za blaženje menopavznih simptomov (43).

Raziskave *in vivo* na podganah so pokazale, da dodatek nižjih količin genisteina v krmo od spočetja (prenos prek matere) do dveh let po skotitvi poveča tveganje za razvoj raka dojke, pri uporabi višjih testiranih količin pa je tveganje za pojav zmanjšano (44). Po epidemioloških podatkih naj bi uživanje sojinih izoflavonov zmanjšalo tveganje za razvoj raka dojke pri menopavznih ženskah iz azijskih držav, za zahodne države pa ni dokazov o taki povezavi, saj so sojini izdelki manj razširjeni v prehrani (45). Uživanje soje najverjetneje deluje zaščitno tudi pri osteoporozi (46).

## 6 ČRNA DETELJA

Rastlinski pripravki črne detelje (*Trifolium pratense*) vsebujejo cvetočo zel ali pa samo cvet. Tako kot soja je tudi

*Preglednica 1: Rastlinski pripravki za lajšanje menopavzalnih težav.*

*Table 1: Herbal preparations for alleviation of menopausal symptoms.*

Rastlinska droga	Učinkovina	Najpogostejše vrste pripravkov na trgu
Korenika grozdnate svetilke	N <sub>w</sub> -metilserotonin, aktein	Suhi ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: etanol
		Suhi ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: propan-2-ol
		Tinktura, ekstrakcijsko topilo: etanol
Cvet navadnega hmelja	8-prenilnaringenin, 6-prenilnaringenin, izoksantomol	Sestavljena rastlinska droga
		Uprašena rastlinska droga
		Tekoči ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: etanol
		Tekoči ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: sladko vino
		Tinktura, ekstrakcijsko topilo: etanol
		Suhi ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: metanol
Plod navadne konopljike	Apigenin in penduletin	Uprašena rastlinska droga
		Tinktura, ekstrakcijsko topilo: etanol
		Suhi ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: etanol
Seme soje	Genistein, daidazein, ekvol	Suhi ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: etanol
Cvetoča zel ali cvet črne detelje	Genistein in daidazein	Standardizirani ekstrakt, večinoma suhi ekstrakt*
Korenina mace	Ni znano	Uprašena rastlinska droga

\* Ni podatkov o pripravki.

črna detelja vir fitoestrogenov genisteina in daidzeina (47). Meta analiza osmih raziskav je pokazala, da jemanje ekstrakta črne detelje ne zmanjša frekvence vročinskih valov (48), čeprav posamezne raziskave poročajo o zmanjšani frekvenci vročinskih valov, pri čemer je razlika v nekaterih primerih v primerjavi s placebom statistično značilna (49), v drugih pa ne (50). Uživanje ekstrakta črne detelje bi lahko imelo tudi dodatne koristne učinke za zdravje, saj so po pregledu desetih raziskav z 910 pre- in postmenopavznimi ženskami ugotovili, da je ekstrakt črne detelje učinkovito znižal koncentracijo celokupnega holesterola (51).

## 7 MACA

Raziskave *in vivo* na podganah so pokazale, da ima ekstrakt korenine mace (*Lepidium meyenii*) ugodne učinke na osteoporozo (52), poskusov pri ljudeh, ki bi to potrdile, pa po našem vedenju ni. Metaanaliza štirih raziskav je pokazala, da ima ekstrakt ugodne učinke na menopavzne



simptome, vendar sta trenuten obseg raziskav in število udeležencev premajhna, da bi lahko podali zanesljivejše zaključke (53). Prav tako ni znano, kaj je aktivna učinkovina v maci in kakšen je njen mehanizem delovanja.

## 8 SKLEP

Na voljo je veliko izdelkov iz rastlin, ki naj bi pomagale pri blaženju menopavznih simptomov. Rastlinski pripravki iz korenike grozdnate svetilke so dokazano učinkoviti pri blaženju vročinskih oblivov, njihova raba pa predstavlja dobro alternativo hormonski nadomestni terapiji. Rastlinski pripravki navadnega hmelja sicer nimajo potrjene učinkovitosti pri lajšanju simptomov menopavze, dokazano pa imajo pozitivne učinke pri lajšanju simptomov mentalnega stresa in nespečnosti. Plod navadne konopljike pozitivno vpliva na lajšanje predmenstrualnega sindroma. Upravičenost uporabe ostalih opisanih rastlinskih pripravkov za lajšanje simptomov menopavze še ni znanstveno potrjena, saj so rezultati raziskav o njihovi učinkovitosti velikokrat nasprotujoči, raziskave imajo malo udeležencev, manjkajo podatki o varnosti pri dolgoročnem jemanju, poleg tega pa v raziskavah pogosto uporabljajo različne pripravke, ki se razlikujejo v kemijski sestavi, kar otežuje primerjavo rezultatov. Z vidika učinkovitosti uporabe je pomembno tudi razlikovanje med zdravili in prehranskimi dopolnili, slednja namreč niso namenjena terapevtski uporabi.

## 9 LITERATURA

1. Grady D. *Clinical practice. Management of menopausal symptoms.* *N Engl J Med.* 2006;355(22):2338-47.
2. Zaheer S, LeBoff MS. *Osteoporosis: Prevention and Treatment.* In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2020, MDText.com, Inc.; 2000.
3. Whiteley J, DiBonaventura Md, Wagner J-S, Alvir J, Shah S. *The impact of menopausal symptoms on quality of life, productivity, and economic outcomes.* *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22(11):983-90.
4. Glazier MG, Bowman MA. *A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy.* *Arch Intern Med.* 2001;161(9):1161-72.
5. Lobo RA. *Hormone-replacement therapy: current thinking.* *Nature Reviews Endocrinology.* 2017;13(4):220-31.
6. Cancer CGoHFIB. *Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence.* *Lancet.* 2019;394(10204):1159-68.
7. Sturdee DW. *The menopausal hot flush—Anything new?* *Maturitas.* 2008;60(1):42-9.
8. Pinter B, Vrtovec HM, Maček M, Verdenik I, Darovec AP, Meglič V, et al. *MENOPAVZA V SLOVENIJI: ZNAČILNOSTI ŽENSK IN POJAVNOST PERIMENOPAVZNIH SIMPTOMOV.* *Slovenian Medical Journal.* 2003;72.
9. Leach MJ, Moore V. *Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms.* *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012(9).
10. Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA. *Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause.* *Bjog.* 2017;124(10):1514-23.
11. Agency EM. *EMA/HMPC/48745/2017 - European Union herbal monograph on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma.* [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1\\_enpdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_enpdf). March 2018.
12. Agency EM. *EMA/HMPC/48744/2017 - Assessment report on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma.* [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1\\_enpdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_enpdf). March 2018.
13. Lupu R, Mehmi I, Atlas E, Tsai MS, Pisha E, Oketch-Rabah HA, et al. *Black cohosh, a menopausal remedy, does not have estrogenic activity and does not promote breast cancer cell growth.* *Int J Oncol.* 2003;23(5):1407-12.
14. He K, Zheng B, Kim CH, Rogers L, Zheng Q. *Direct analysis and identification of triterpene glycosides by LC/MS in black cohosh, Cimicifuga racemosa, and in several commercially available black cohosh products.* *Planta Med.* 2000;66(7):635-40.
15. Powell SL, Gödecke T, Nikolic D, Chen SN, Ahn S, Dietz B, et al. *In vitro serotonergic activity of black cohosh and identification of N(omega)-methylserotonin as a potential active constituent.* *J Agric Food Chem.* 2008;56(24):11718-26.
16. Cicek SS, Khom S, Taferner B, Hering S, Stuppner H. *Bioactivity-guided isolation of GABA(A) receptor modulating constituents from the rhizomes of Actaea racemosa.* *J Nat Prod.* 2010;73(12):2024-8.
17. Choi EM. *Deoxyactein stimulates osteoblast function and inhibits bone-resorbing mediators in MC3T3-E1 cells.* *J Appl Toxicol.* 2013;33(3):190-5.
18. Bolton JL, Dunlap TL, Hajirahimkhan A, Mbachu O, Chen SN, Chadwick L, et al. *The Multiple Biological Targets of Hops and Bioactive Compounds.* *Chem Res Toxicol.* 2019;32(2):222-33.
19. Wang S, Dunlap TL, Howell CE, Mbachu OC, Rue EA, Phansalkar R, et al. *Hop (Humulus lupulus L.) Extract and 6-Prenylnaringenin Induce P450 1A1 Catalyzed Estrogen 2-Hydroxylation.* *Chem Res Toxicol.* 2016;29(7):1142-50.
20. Stark A, Madar Z. *Phytoestrogens: a review of recent findings.* *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(5):561-72.
21. Brozic P, Smuc T, Gobec S, Rizner TL. *Phytoestrogens as inhibitors of the human progesterone metabolizing enzyme AKR1C1.* *Mol Cell Endocrinol.* 2006;259(1-2):30-42.
22. Cos P, De Bruyne T, Apers S, Vanden Berghe D, Pieters L, Vlietinck AJ. *Phytoestrogens: recent developments.* *Planta Med.* 2003;69(7):589-99.

23. Stojanov S, Kreft S. Gut Microbiota and the Metabolism of Phytoestrogens. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2020;30(2):145-54.
24. Schaefer O, Hümpel M, Fritzemeier K-H, Bohlmann R, Schleuning W-D. 8-Prenyl naringenin is a potent ER $\alpha$  selective phytoestrogen present in hops and beer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2003;84(2):359-60.
25. Bowe J, Li XF, Kinsey-Jones J, Heyerick A, Brain S, Milligan S, et al. The hop phytoestrogen, 8-prenylnaringenin, reverses the ovariectomy-induced rise in skin temperature in an animal model of menopausal hot flushes. *J Endocrinol*. 2006;191(2):399-405.
26. Hümpel M, Isaksson P, Schaefer O, Kaufmann U, Ciana P, Maggi A, et al. Tissue specificity of 8-prenylnaringenin: protection from ovariectomy induced bone loss with minimal trophic effects on the uterus. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(3):299-305.
27. Aghamiri V, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Nazemiyeh H. The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: A randomized placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2016;23:130-5.
28. agency Em. EMA/HMPC/418902/2005 - Assessment report on *Humulus lupulus* L., flos. [https://www.wemaeuropaeu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-humulus-lupulus-l-flos\\_enpdf](https://www.wemaeuropaeu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-humulus-lupulus-l-flos_enpdf). May 2014.
29. agency Em. EMA/HMPC/682384/2013 - Community herbal monograph on *Humulus lupulus* L., flos. [https://www.wemaeuropaeu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-humulus-lupulus-l-flos\\_enpdf](https://www.wemaeuropaeu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-humulus-lupulus-l-flos_enpdf). May 2014.
30. Stulikova K, Karabin M, Nespor J, Dostalek P. Therapeutic Perspectives of 8-Prenylnaringenin, a Potent Phytoestrogen from Hops. *Molecules*. 2018;23(3).
31. Liu J, Burdette JE, Sun Y, Deng S, Schlecht SM, Zheng W, et al. Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of *Vitex agnus-castus* L. (chaste-berry). *Phytomedicine*. 2004;11(1):18-23.
32. Jarry H, Spengler B, Porzel A, Schmidt J, Wuttke W, Christoffel V. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of *Vitex agnus-castus* and isolated flavones. *Planta Med*. 2003;69(10):945-7.
33. Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomedicine*. 2000;7(5):373-81.
34. Naseri R, Farnia V, Yazdchi K, Alikhani M, Basanj B, Salemi S. Comparison of *Vitex agnus-castus* Extracts with Placebo in Reducing Menopausal Symptoms: A Randomized Double-Blind Study. *Korean J Fam Med*. 2019;40(6):362-7.
35. Depypere HT, Comhaire FH. Herbal preparations for the menopause: beyond isoflavones and black cohosh. *Maturitas*. 2014;77(2):191-4.
36. agency Em. EMA/HMPC/606741/2018 - Assessment report on *Vitex agnus-castus* L., fructus [https://www.wemaeuropaeu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1\\_enp](https://www.wemaeuropaeu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1_enp) df. March 2018.
37. Prebil ML. Uporaba navadne konopljike pri boleznih ženskega reproduktivnega sistema. *Farmaceutski vestnik*. 2018.
38. Tsunoda N, Pomeroy S, Nestel P. Absorption in humans of isoflavones from soy and red clover is similar. *J Nutr*. 2002;132(8):2199-201.
39. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause*. 2004;11(4):400-4.
40. Zhao L, Mao Z, Brinton RD. A select combination of clinically relevant phytoestrogens enhances estrogen receptor beta-binding selectivity and neuroprotective activities in vitro and in vivo. *Endocrinology*. 2009;150(2):770-83.
41. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(12).
42. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):260-9.
43. agency Em. EMA/HMPC/461813/2016 - Assessment report on *Glycine max* (L.) Merr., semen. [https://www.wemaeuropaeu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-glycine-max-l-merr-semen-first-version\\_enp](https://www.wemaeuropaeu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-glycine-max-l-merr-semen-first-version_enp) df. June 2018.
44. Toxicology and carcinogenesis studies of genistein (Cas No. 446-72-0) in Sprague-Dawley rats (feed study). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*. 2008(545):1-240.
45. Chen M, Rao Y, Zheng Y, Wei S, Li Y, Guo T, et al. Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and post-menopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies. *PLoS one*. 2014;9(2):e89288-e.
46. Abdi F, Alimoradi Z, Haqi P, Mahdizad F. Effects of phytoestrogens on bone mineral density during the menopause transition: a systematic review of randomized, controlled trials. *Climacteric*. 2016;19(6):535-45.
47. Pfitscher A, Reiter E, Jungbauer A. Receptor binding and transactivation activities of red clover isoflavones and their metabolites. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;112(1-3):87-94.
48. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(17):2057-71.
49. 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.
50. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Roudsari RL, Khorsand I, Khadivzadeh T, Muoio 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.
51. Kanads 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.
52. Zhang Y, Yu L, Ao M, Jin W. Effect of ethanol extract of *Lepidium meyenii* Walp. on osteoporosis in ovariectomized rat. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006;105(1):274-9.
53. Lee MS, Shin BC, Yang EJ, Lim HJ, Ernst E. Maca (*Lepidium meyenii*) for treatment of menopausal symptoms: A systematic review. *Maturitas*. 2011;70(3):227-33.

