

# Dodaci prehrani u liječenju menopauzalnih tegoba

---

Vidović, Laura

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:704419>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Laura Vidović**

**Dodaci prehrani u liječenju menopauzalnih  
simptoma**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, na Klinici za ženske bolesti i porode, na Zavodu za ginekološku endokrinologiju i fertilitet, pod vodstvom prof. dr. sc. Marine Šprem Goldštajn, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## Sažetak

NASLOV RADA: Dodaci prehrani u liječenju menopauzalnih simptoma

AUTORICA: Laura Vidović

Menopauzalna tranzicija prirodna je faza u životu žene u kojoj njeno tijelo prolazi kroz hormonalne promjene koje u konačnici dovode do prestanka menstruacije, a time i reproduktivne faze života. Tijekom tog razdoblja žene često osjećaju različite simptome, uključujući nagle natečene vrućine, noćno znojenje, promjene raspoloženja, nesanicu, suhoću vagine i smanjeni libido. Iako ti simptomi variraju u intenzitetu i trajanju, oni mogu značajno utjecati na njihovu kvalitetu života. Mnoge žene traže olakšanje od ovih simptoma kroz različite mogućnosti liječenja, uključujući hormonsko nadomjesno liječenje, nehormonsku terapiju i promjene načina života. Hormonsko nadomjesno liječenje se smatra prvom linijom terapije menopauzalnih tegoba, međutim mnoge žene posežu za drugim opcijama terapije zbog raznih zdravstvenih rizika, kontraindikacija i potencijalnih štetnih učinaka HNL-a. U posljednje vrijeme sve je veća potražnja za prirodnim alternativama hormonskoj terapiji, posebice za korištenjem dodataka prehrani za ublažavanje simptoma menopauze. Takvi suplementi su lako dostupni u slobodnoj prodaji u različitim kombinacijama i oblicima. Najčešće korišteni dodaci u prehrani su sojini izoflavoni, crni kohoš, ulje noćurka, ginseng, vitamin E, valerijana, hmelj i drugi. Unatoč svojoj popularnosti, znanstveni dokazi koji podupiru ovakve pripravke često su različiti i manjkavi. Neke studije pokazuju obećavajuće rezultate, sugerirajući da određeni dodaci prehrani mogu pomoći u ublažavanju specifičnih simptoma, primjerice ublažavanje vazomotornih smetnji pri korištenju sojinih izoflavona. Ostale pak nisu dovoljnog obujma i specifičnosti da bi konačno dokazale učinkovitost pojedinih suplemenata. Iako postoji

još mnogo nepoznanica vezanih uz učinkovitost dodataka prehrani u liječenju menopauzalnih tegoba, oni opravdano čine vrijednu osnovu za daljnja znanstvena istraživanja prirodnih alternativnih metoda liječenja.

**KLJUČNE RIJEČI:** dodaci prehrani, crni kohoš, menopauza, sojini izoflavoni, vazomotorni simptomi

## Summary

TITLE: Food supplements in treatment of menopausal symptoms

AUTHOR: Laura Vidović

Menopausal transition is a natural phase in a woman's life in which her body undergoes hormonal changes that ultimately lead to the cessation of menstruation, and thus mark the end of the reproductive phase of her life. During this period, women often experience a variety of symptoms, including hot flashes, night sweats, mood swings, insomnia, vaginal dryness, and decreased libido. Although these symptoms vary in intensity and duration, they can significantly affect their quality of life. Many women seek relief from these symptoms through a variety of treatment options, including hormone replacement therapy, nonhormonal therapy and lifestyle changes. Hormone replacement therapy is considered to be the first line of therapy for menopausal symptoms, however, many women turn to other therapy options due to various health risks, contraindications, and potential adverse effects of HRT.

Recently, there has been an increasing demand for natural alternatives to hormone therapy, especially for the use of nutritional supplements to alleviate the symptoms of menopause. Such supplements are readily available over the counter in various combinations and forms. The most commonly used dietary supplements are soy isoflavones, black cohosh, evening primrose oil, ginseng, vitamin E, valerian, hops and others. Despite their popularity, the scientific evidence supporting these preparations is often mixed and lacking. Some studies show promising results, suggesting that certain dietary supplements can help alleviate specific symptoms, such as the alleviation of vasomotor disturbances when using soy isoflavones. The

others are not of sufficient volume and specificity to finally prove the effectiveness of individual supplements. Although there are still many unknowns related to the effectiveness of nutritional supplements in the treatment of menopausal problems, they justifiably form a valuable basis for further scientific research into natural alternative methods of treatment.

KEY WORDS: black cohosh, dietary supplements, , menopause, soy isoflavones, vasomotor symptoms

## POPIS KRATICA

MT – menopauzalna tranzicija

FMP – final menstrual period

AFC – broj antralnih folikula (mjera rezerve jajnika)

AMH – Anti-Mullerov hormon

FSH – folikulostimulirajući hormon

LH – luteinizirajući hormon

VMS – vazomotorni simptomi

GMS – genitourinarni sindrom u menopauzi

KVI – kardiovaskularni incident

KVB – kardiovaskularna bolest

PTH – parathormon

SŽS – središnji živčani sustav

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

SNRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

ER – estrogenski receptor

MRS – Menopause Rating Scale

RKI – randomizirano kontrolirano ispitivanje



Sažetak

Summary

|   |    |
|---|----|
| Sažetak .....   | 3  |
| 1. UVOD.....  | 1  |
| 2. DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA MENOPAUZALNOG PRIJELAZA ..... | 1  |
| 2.1. Definiranje menopauzalne tranzicije .....              | 1  |
| 2.2. Klasifikacija menopauze .....                          | 2  |
| 3. ETIOLOGIJA MENOPAUZE .....                               | 3  |
| 4. KLINIČKI SIMPTOMI I PROMJENE U MENOPAUZI .....           | 4  |
| 4.1. Vazomotorni simptomi .....                             | 5  |
| 4.2. Urogenitalni sindrom u menopauzi.....                  | 5  |
| 4.3. Kardiovaskularni učinci .....                          | 6  |
| 4.5. Kognitivne promjene .....                              | 7  |
| 5. HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE .....                     | 8  |
| 6. NEHORMONSKA TERAPIJA.....                                | 10 |
| 7. DODACI U PREHRANI U LIJEČENJU MEOPAUZALNIH TEGOBA .....  | 11 |
| 7.1. Fitoestrogeni .....                                    | 11 |
| 7.1.1. Izoflavoni.....                                      | 11 |
| 7.1.2. Lignani .....  | 16 |
| 7.2. Crni kohoš.....  | 17 |
| 7.3. Ulje noćurka .....                                     | 18 |
| 7.4. Ginseng.....   | 19 |
| 7.5. Vitamin E.....   | 21 |
| 7.6. Valerijana.....  | 23 |
| 7.7. Hmelj.....   | 23 |
| 8. ZAKLJUČAK .....  | 25 |
| 9. ZAHVALE.....   | 26 |
| 10. LITERATURA: .....                                       | 27 |
| 11. ŽIVOTOPIS .....   | 39 |

## 1. UVOD

Menopauza obilježava veliku prekretnicu u životu žena, nakon koje je u potpunosti ispunjen njen reproduktivni kapacitet (1). 4 od 5 žena u menopauzalnom tranzicijskom razdoblju doživljava psihičke ili fizičke tegobe različitog intenziteta i utjecaja na njihovu kvalitetu života. Jedan od glavnih znakova menopauzalne tranzicije je amenoreja. Menopauzalnu tranziciju karakteriziraju razne metaboličke i endokrine alteracije koje mogu utjecati na pojavu psiholoških, kardovaskularnih, neuroloških i muskuloskeletalnih disfunkcija (2,3).

## 2. DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA MENOPAUZALNOG PRIJELAZA

### 2.1. Definiranje menopauzalne tranzicije

Menopauzalna tranzicija (MT) u životu žene označava fiziološki proces prijelaza iz reproduktivne dobi u menopauzalnu te se zasniva na postupnom iscrpljenju zaliha jajnih stanica, nepravilnim menstrualnim ciklusima, mijenjanju reakcije na povratnu spregu gonadnih steroida i velikim fluktuacijama razina reproduktivnih hormona (4). Medijan dobi žena pri početku menopauzalne tranzicije je oko 47 godina, a pri posljednjoj menstruaciji u životu, FMP-u, 51.4 godine (5). U multietničkoj studiji Women Across The Nation (SWAN) utvrđeno je da se duljina MT-a u prosjeku kreće od 4 do 8 godina te da sam proces traje dulje u žena koje su imale raniji početak

tranzicije i u onih koje su pušile (6). Menopauza koja nastupa prirodnim tijekom se retrogradno određuje nakon 12 mjeseci amenoreje koja nije povezana s patološkim zbivanjima. Također, menopauza se može i inducirati operacijom, kemoterapijom ili zračenjem (7,8).

## 2.2. Klasifikacija menopauze

Nadalje, sam proces reproduktivnog starenja detaljnije možemo podijeliti prema STRAW110 (9) klasifikaciji koja se smatra zlatnim standardom za određivanje promjena povezanih s menopauzom. Klasifikacija se sastoji od tri faze, reproduktivne faze, menopauzalne tranzicije (MT) i postmenopauze te sedam stadija unutar tih faza. Prema tome razlikujemo kasnu reproduktivnu fazu (faza -3), ranu menopauzalnu tranziciju (faza -2), kasnu menopauzalnu tranziciju (faza -1), ranu postmenopauzu (faze +1a,+1b,+1c) i kasnu postmenopauzu (faza +2). Podjela je bazirana prema tipičnoj duljini i obilježjima menstruacijskog ciklusa, broju antralnih folikula (AFC), hormonskim razinama i pratećim simptomima (4,9). Iako spomenuta podjela može biti korisna u praćenju progresije reproduktivnog starenja, često se susreću individualna odstupanja poput preskakanja pojedinih faza ili vraćanja na prethodne(8,10).

### 3. ETIOLOGIJA MENOPAUZE

Osnova nastupa menopauze počiva u postupnoj depleciji ograničenog i konačnog broja oocita s kojim se rađa svaka žena(7). Tijekom 20. gestacijskog tjedna u ženskom fetusu nalazimo oko 7 000 000 oogonija, pri rođenju se broj folikula smanjuje na oko 1000 000 po jajniku, u pubertetu na 300 000 po jajniku sve do njihovog potpunog iscrpljivanja u menopauzi(11). Tijekom reproduktivnog perioda se oko 500 oocita iskorištava za ovulaciju dok ostale dočeka atrezija(12). Nadalje, nakon 35. godine života u žena se transvaginalnim ultrazvukom može primijetiti smanjena količina antralnih folikula koja je povezana sa smanjenim fertilitetom. Uz to što je postupan gubitak oocita fundamentalan za nastanak menopauze, specijalizirane granulosa i teka sekretirajuće stanice su također iznimno važne za koordinaciju menstrualnog ciklusa. Gonadotropini i lokalno proizvedeni hormoni reguliraju folikularne stanice te se smatra da upravo njihov gubitak osjetljivosti na te stimulirajuće čimbenike ima ključnu ulogu u smanjenju funkcije jajnika (13). Sukladno tome, uočavamo i pad inhibina B i Anti-Mullerovog hormona (AMH), koji korelira s brojem antralnih folikula, čine važne rane markere reproduktivnog starenja. Naime, kako se broj oocita postupno smanjuje, one konzekventno luče manju količinu inhibina B koji oslabljuje djelovanje negativne povratne sprege te time povećava lučenje folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u adenohipofizi. Upravo zbog tog povećanja razine FSH u organizmu, dolazi do povećane regrutacije preostalih folikula i njihovog ubrzanog trošenja, dok su u razdoblju rane menopauze razine estradiola još uvijek održane. Slično tome, nailazimo i na promjene u obrascu lučenja luteinizirajućeg hormona (LH) čiji pulsevi postaju rjeđi i niži, što s vremenom onemogućava njegov karakteristični

predovulacijski rast. S vremenom se ovarijska rezerva folikula u potpunosti iscrpljuje te to rezultira varijabilnim odgovorom jajnika na lučenje FSH-a, znatnom fluktuacijom razine estrogena te gubitkom redovitog menstrualnog ciklusa. U konačnici se ni visokim razinama FSH ne može stimulirati daljnja produkcija estrogena što dovodi do njegovog ultimativnog pada što je obilježje postmenopauze(5,7,13,14).

#### 4. KLINIČKI SIMPTOMI I PROMJENE U MENOPAUIZI

Simptomi u menopauzi su raznoliki i variraju u prevalenciji, vremenu nastupa, težini i trajanju uz dodatne razlike za pojedine etničke skupine(15). Obično im je početak blag, te postupno jačaju tijekom menopauzalne tranzicije potpomognuti prolongiranom amenorejom i hipoestrogenizmom. Nepravilni obrasci, promjenjena učestalost te trajanje menstrualnog krvarenja su jedni od najranijih znakova koje povezujemo s anovulacijom i početkom perimenopauze (16). Najveću pojavnost i težinu simptoma nalazimo u 1. i 2. godini nakon FMP-a, te sukladno tome što se ranije pojave, dulje i traju. U nekim slučajevima su prisutni i više od 10 godina(4,9,17).

#### 4.1. Vazomotorni simptomi

Vazomotorni simptomi (VMS) podrazumijevaju nagle nalete vrućine (valunge) i noćno znojenje koji se pojavljuju kao spontane i iznenadne epizode koje najčešće traju između 1 do 5 minuta (18). Ove neugodne toplinske senzacije se najčešće prvo osjete u licu te se preko prsa šire po cijelom tijelu uz česte dodatne osjećaje znojenja, palpitacija i anksioznosti. VMS mogu biti potaknuti boravkom u toplom okruženju, pijenjem vrućih napitaka i izloženosti stresu (8,15). Noćno znojenje može znatno utjecati na kvalitetu sna, uključujući zaspivanje, održavanje sna te prerano buđenje. Također, postoje razlike u pojavnosti i težini simptoma u različitim etničkim grupama te tako Afro-Amerikanke češće prijavljuju VMS i smatraju ih težima i dužima, bjelkinje su druge po redu prijavljivanja teškog i dugog VMS-a, dok se Japanke i Kineskinje s VMS-om susreću rjeđe te im manje utječe na kvalitetu života (18–20). Žene koje imaju abdominální adipozitet i žene koje puše imaju veću vjerojatnost da će patiti od VMS-a u ranoj ili kasnoj perimenopauzi. Patofiziološka podloga nastanka VMS-a nije sasvim otkrivena, no pretpostavlja se da se zasniva na promjenama u hipotalamičkoj termoregulaciji potaknutim smanjenim razinama estrogena u organizmu(4).

#### 4.2. Urogenitalni sindrom u menopauzi

U premenopauzalnoj dobi u žena je sluznica vagine dobro vaskularizirana, zadebljana, naborana i lubricirana. Nakon menopauze, nastupaju značajne promjene u genitourinarnom traktu. Zbog naglašenog hipoestrogenizma, sluznica vagine postaje manje elastična, tanja, suha i blijeda (7). Epitelna tkiva postaju fragilnija što

može dovesti do krvarenja i pucanja i staranja fisura. Subkutano masno tkivo u velikim usnama se smanjuje, uz sužavanje introitusa i fuziju malih usana. Žene koje pate od GMS-a se žale na razne genitalne simptome poput suhoće, pečenja, iritacije, dispareunije, boli i rekurentne infekcije urinarnog trakta. Vaginalni pH postaje više alkaličan što pogoduje razvoju urogenitalnih infekcija. Sukladno tome, moguć je i razvoj atrofičnog vaginitisa koji se prezentira smeđim ili žutim iscjetkom (21–23).

Iako se sebacealne žljezde morfološki ne mijenjaju, njihova sekrecija je smanjena i odgođena te je lubrikacija u sklopu seksualne stimulacije znatno otežana i smanjena. Vaginalna suhoća je najčešće prijavljivani simptom, a iza toga dispareunija i iritacija. Iako su simptomi GMS-a jako česti, čak oko 44% žena se nikad samoinicijativno ne obrati liječniku zbog njih unatoč tome da isti mogu imati loš učinak na njihovu kvalitetu života, samopouzdanje i ugroziti njihov seksualni život (7,21,22).

#### 4.3. Kardiovaskularni učinci

Incidencija kardiovaskularnih incidenata (KVI) u žena u reproduktivnoj dobi je značajno manja nego u muškaraca iste životne dobi najvjerojatnije zbog protektivnih učinaka estrogena. Menopauzalna tranzicija je vrijeme kada rizik za KVI u žena postupno raste te se znatnije uočava oko 10 godina nakon nastupa menopauze. Metabolički čimbenici koje češće nalazimo tijekom MT u žena, a koji također doprinose i riziku od kardiovaskularnih bolesti (KVB) su redistribucija masti, dislipidemija, visoki krvni tlak, inzulinska rezistencija(24).

S druge strane teški i protrahirani VMS su također povezani s većim kardiovaskularnim rizikom i KVI(4).

#### 4.4. Osteoporoza

Osteoporoza je poremećaj koštanog tkiva u kojem nalazimo smanjenje gustoće kosti koje ih čini slabijima i podložnijima prijelomu (25). Postmenopauzalni gubitak gustoće kostiju povezan je s nedostatkom estrogena. On promiče osteoblaste i pospješuje apsorpciju kalcija iz gastrointestinalnog sustava. Hipoestrogenizam doprinosi smanjenoj apsorpciji kalcija, što zauzvrat potiče resorpciju kosti putem osteoklasta zbog povišenja razina parathormona (PTH). Upravo zbog ovih antiresorptivnih svojstava, smanjeno izlučivanje estrogena u menopauzi čini jedan od glavnih etioloških čimbenika za razvoj osteoporoze.

Najviša razina mineralne gustoće kosti se postiže oko 30. godine te se nakon toga progresivno smanjuje za oko 0.7% po godini. Oko 1 godinu prije FMP-a do 3 godine poslije FMP-a, pad mineralne gustoće kosti postaje izraženiji, čak i do 5% godišnje, te se nakon tog razdoblja smanjuje, te opada istom brzinom kao i prije menopauze.

Ostali faktori koji također mogu utjecati na razvoj ovog stanja su poodmakla dob, pušenje, genetska predispozicija i neuhranjenost. Nefarmakološke mjere prevencije osteoporoze uključuju pravilnu prehranu (dovoljan unos proteina, vitamina D i kalcija), svakodnevnu tjelesnu aktivnost te apstinenciju od pušenja i alkohola (4,26,27).

#### 4.5. Kognitivne promjene

Neurološki simptomi poput poremećaja spavanja, "moždane magle" i promjene raspoloženja jedne su od glavnih pritužbi žena u menopauzalnom prijelazu sa značajnim utjecajem na njihovu kvalitetu života, produktivnost i fizičko zdravlje (27).



Estrogeni djeluju u područjima središnjeg živčanog sustava koji kontroliraju učenje, registriranje i dohvaćanje informacija, prosuđivanje, procese evaluacije i jezične vještine. Ta područja uglavnom uključuju prefrontalni korteks, hipokampus i striatum. Estrogeni potiču rast i preživljavanje neurona, neuralni prijenos i funkciju, kao i sinaptogenezu. Nadalje, oni pomažu ograničiti upalni odgovor u SŽS-u, koji svojom učestalošću može rezultirati distrofijom i sklonošću demenciji. Većina studija pokazuje da menopauza može utjecati na kognitivnu funkciju, točnije, na aspekte vezane uz verbalno pamćenje i tečnost govora. Također, longitudinalne studije su pokazale da su žene 2-4 puta sklonije depresivnim simptomima tijekom MT-a u usporedbi s premenopauzom. Depresivni simptomi su povezani s fluktuacijom hormona i VMS-om (7,13).

## 5. HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE

Hormonska estrogenska terapija je jedna od najučinkovitijih dostupnih terapija za vazomotorne i urogenitalne simptome u menopauzi. HNL se može koristiti oralno, transdermalno ili u vaginalnom prstenu. Da bi se prevenirao razvoj hiperplazije i

karcinoma endometrija, u žena koje nisu histerektomirane, u terapiju je nužno dodati i progestin. On se može uzimati zasebno u tableti, putem intrauterinog uložka koji otpušta levonorgestrel ili se kombinira s estrogenom u tableti ili flasteru.

Oralne kontracepcijske pilule niske doze koje sadrže samo 20 mg etinilestradiola i progesterona dobro djeluju na valunge, a pružaju i kontracepciju i kontrolu ciklusa za žene u perimenopauzi. Takva doza etinilestradiola se izbjegava u žena koje su pretile, puše, imaju migrene ili hipertenziju (7).

Štetni učinci estrogena su dobro proučeni. Najčešće nuspojave uzimanja su osjetljivost dojki i krvarenje iz maternice, rjeđe uključuju mučninu i povraćanje, glavobolju, promjenu težine, vrtoglavicu, venske tromboembolije, kardiovaskularne događaje, osip i svrbež, kolecistitis i poremećaje jetre. Žene koje koriste HNL imaju povećanu gustoću grudi, što dovodi do veće stope biopsije lezija otkrivenih mamografijom. Također, estrogen se ne smije propisivati ženama s kardiovaskularnim bolestima, poviješću tromboembolijskih događaja, rakom dojke ili maternice ili bolešću jetre (8).

U liječenju umjerenih do teških vazomotornih simptoma koristi se i kompleks tkivno specifičnog selektivnog modulatora estrogenskih receptora (SERM) i estrogena (13) koji djeluje i preventivno na postmenopauzalnu osteoporozu u žena koje nisu histerektomirane (28).

Tibolon je sintetski steroid s progestogenim, androgenim i estrogenim učinkom. Povoljno utječe na vazomotorne simptome, demineralizaciju kosti, kogniciju i seksualno zdravlje, a ne utječe na ukupni kardiovaskularni rizik. Uobičajene nuspojave tibolona uključuju krvarenje iz maternice, bol u tijelu, debljanje i glavobolju . Nije

preporučeno njegovo korištenje u pacijentica s obiteljskom anamnezom hormonski-ovisnih tumora jer povećava relativni rizik za njihov nastanak (8,29).

## 6. NEHORMONSKA TERAPIJA

Terapija koja ne sadrži hormone se također koristi u liječenju menopauzalnih tegoba. Iako su manje učinkoviti od estrogena, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) poput paroksetina i fluoksetina i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina poput venlafaksina smanjuju izraženost vazomotornih simptoma. Moguće popratne nuspojave su suha usta i mučnina. Paroksetin se ne smije propisivati u žena koje koriste tamoksifen kao terapiju raka dojke jer smanjuje njegov učinak.

Gabapentin također može služiti kao nehormonska terapija valunga, te se zbog sedativnog djelovanja pretežito koristi navečer.

Osim toga, primijenjuje se i klonidin, no znatno rjeđe zbog neugodnih nuspojava poput suhih usta, omamljenosti i insomnije (7,8,13).

## 7. DODACI U PREHRANI U LIJEČENJU MEOPAUZALNIH TEGOBA

### 7.1. Fitoestrogeni

U današnje vrijeme, sve se više poseže za prirodnim suplementima i nefarmakološkim opcijama za suzbijanje neželjenih simptoma. Fitoestrogeni čine veću skupinu biljnih tvari koje se trenutno najčešće koriste kao alternativna terapija u liječenju menopauzalnih tegoba. Generalno ih dijelimo u četiri velike podgrupe: izoflavone, lignane, kumestane i laktone. Nalazimo ih u preko 300 biljaka, te ih također unosimo hraneći se namirnicama poput sojinog brašna, mahunarkama, voćem, povrćem, žitaricama, maslinovim uljem (30).

Dnevni unos fitoestrogena hranom znatno varira ovisno o gastronomskim obilježjima u različitim dijelovima svijeta. U zapadnim zemljama prosječan unos fitoestrogena iznosi oko 2 mg/dan, od čega su najzastupljeniji lignani iz voća, povrća, mahunarki i žitarica, dok je u azijskim zemljama dnevni unos znatno veći, oko 15 do 50 mg/dan te se većinski sastoji od izoflavona iz namirnica na bazi soje (31).

#### 7.1.1. Izoflavoni

Izoflavoni su vrsta fitoestrogena koje najčešće nalazimo u soji, sojinom mlijeku, tofuu, leći, grašku, alfa alfa klicama i klicama graha (32). Oni čine nesteroidne strukture koji svojom građom sličje prirodnom estrogenu i proizvode estrogenu slične učinke. Glavni izoflavoni su genistein, daidzein i glycitein. Izoflavoni u tijelu djeluju putem dvaju

različitih mehanizma, preko klasičnog signalnog puta posredovanog estrogenskim receptorima (ER) i aktivacijom unutarstaničnih signalnih molekula poput tirozin kinaze, fosfolipaze C, protein kinaze aktivirane mitogenom (MAPK) (33). Preko spomenutog klasičnog estrogenskog signalnog puta se slabijim afinitetom vežu preko receptora  $Er\alpha$  koje nalazimo u dojčkama i maternici te snažnijim afinitetom preko  $Er\beta$  receptora u kostima, urogenitalnom i kardiovaskularnom sustavu. Kulturom ljudskih stanica in vitro procijenjene su relativne potencije estrogenskih učinaka raznih tipova izoflavona, te je prema tome djelovanje za estradiol 100, genistein 0,084 i daidzein 0,013. Usprkos tome što izoflavoni imaju relativno slabija estrogenska svojstva, oni mogu cirkulirati u 10 000 puta većoj koncentraciji nego estrogen te time ostvariti veći potencijal za vezanje na receptore (34). Također, smatra se da izoflavoni mogu utjecati i na stanični ciklus te djelovati i kao antioksidansi što im omogućuje povoljno djelovanje na menopauzalne tegobe i kronične bolesti poput srčanih bolesti, raka i dijabetesa (32). Vazomotorni simptomi poput naleta vrućine i noćnog znojenja, jedne su od esencijalnih tegoba uzrokovanih manjkom estrogena u menopauzi. U novijim studijama sve se veća pažnja pridaje upravo izoflavonima kao korisnim prirodnim suplementima koji smanjuju ovakve simptome. Još su u 2001. Nagata i suradnici proveli prospektivnu studiju proučavajući Japanke i njihovu konzumaciju proizvoda na bazi soje i izoflavona te incidenciju VMS-a tijekom 6 godina. Zaključili su da je konzumacija ovih proizvoda, čak i u manjim količinama (75.2 – 115.9 g/dan) smanjila incidenciju i težinu naglih naleta vrućine. Također je primijećeno da je terapijski odgovor bio bolji unošenjem većih količina izoflavona za razliku od manjeg (35,36). U manjoj prospektivnoj studiji s 51 ispitanicom, Cheng i suradnici su uočili smanjenje u težini i frekvenciji izbijanja naglih naleta vrućine nakon uzimanja 60 mg izoflavona tijekom 12 tjedana od 57%, u odnosu na placebo grupu ( $P < 0.01$ ), dok smanjenje

znojenja od 43% nije bilo statistički signifikantno u odnosu na placebo grupu ( $P > 0.05$ ) (37). Sukladno tome, provedena je i studija u 2023. u kojoj su ispitanice s teškim VMS-om u aktivnoj grupi 12 tjedana jele prehranu baziranu na povrću, 84 grama soje dnevno i minimalno konzumirale ulje. Tijekom 12 tjedana, u navedenoj grupi žena, VMS se smanjio za 88%, ( $P < 0.001$ ) u odnosu na 34% u kontrolnoj grupi ( $P < 0.001$ ; između grupa  $P < 0.001$ ) te je 50% žena u aktivnoj grupi prijavilo potpuni nestanak naglih naleta vrućine (38).

Crvena djetelina (*Trifolium pratense*) je mahunarka koja pretežito raste na Mediteranu te sadrži obilje izoflavona poput formononetina, biohanina A, daidzeina and genisteina pogodnih za liječenje menopauzalnih simptoma (39). U jednom randomiziranom dvostruko-slijepom placebo-kontroliranom ispitivanju dokazano je da je svakodnevno uzimanje ekstrakta crvene djeteline kroz 12 mjeseci (398 mg/dan, tj. 120 mg izoflavona) značajno poboljšalo VMS u postmenopauzalnih žena (40,41). Nadalje, u meta-analizi iz 2021. godine koja je analizirala 8 randomiziranih kontroliranih studija o korištenju crvene djeteline u liječenju menopauzalnih simptoma, ispitanice su većinom koristile oko 40-80 mg ekstrakta crvene djeteline. Dokazano je da su u danu imale 1.73 naglih napadaja vrućine manje nego obično. Također ekstrakt crvene djeteline se uspostavio djelotvorniji u dozi višoj od 80 mg/dan te u žena koje su inače doživljavale više od 5 naglih napadaja vrućine dnevno (39,42).

Genistein je još jedan obećavajući izoflavon koji u randomiziranim studijama poput one D'Anna i suradnika pokazuje učinkovitost u smanjenju VMS-a naspram kontrolne placebo grupe tijekom 2 godine korištenja (43). Sve više istraživanja sugerira da genistein ima potencijal ublažiti neke emocionalne i vazomotorne simptome(35).

U menopauzi je primijećeno značajno smanjenje u mineralnoj gustoći kosti, koje uzrokuje osteoporozu. S obzirom na to da u kostima postoje velike količine  $Er\beta$ ,

izoflavoni bi u teoriji mogli koristiti u prevenciji gubitka koštanog tkiva (34). U Tablici 1. se nalazi pregled triju meta-analiza koje su se bavile istim pitanjem.

Tablica 1. Utjecaja izoflavona na prevenciju i liječenje osteoporoze u menopauzi prema rezultatima triju meta-analiza.

| Autori                    | Broj studija | Tip studija                       | Broj sudionica | Dodatak u prehrani, doza i trajanje korištenja                | Rezultati  |
|---------------------------|--------------|-----------------------------------|----------------|---|--|
| Kanadys i sur. 2021. (44) | 23           | Randomizirani kontrolirani pokusi | 1114           | 98.2 mg/dan (30.9-300 mg) sojinih izoflavona, 3 mj. do 2 god. | Statistički insignifikantne promjene, povišenje OC i BAP, sniženje PYD i DPD; Mogući pozitivni učinci na zdravlje kosti, potrebne daljnje multicentrične analize |
| Lambert i sur. 2017. (45) | 26           | Kontrolirani pokusi               | 5313           | 40-300 mg/dan sojinih izoflavona, 1 mj.-3 god.                | Dokazana prevencija gubitka koštanog tkiva povezanog s osteoporozom  |
| Sansai i sur. 2020. (46)  | 63           | Kontrolirani randomizirani pokusi | 6427           | Izoflavoni (različiti oblici i doze), 1-3 god.                | Izoflavoni, posebno genistein (54 mg/dan) i ipraflavon (600 mg/dan) mnogo obećavaju u prevenciji i liječenju osteoporoze u menopauzi                             |

Utjecaj izoflavona se proučava i u poboljšanju seksualne funkcije postmenopauzalnih žena. U prospektivnoj randomiziranoj kontroliranoj studiji iz 2018., postmenopauzalne ispitanice su koristile kombinaciju izoflavona (40 mg), inulina (3 g), vitamina D (300 IU) i kalcija (500 mg). Nakon 12 mjeseci, u terapijskoj skupini je primijećeno poboljšanje kvalitete života u domeni VMS-a i općeg fizičkog stanja koje bi moglo biti povezano s korištenjem izoflavona i ostalih nabrojenih suplemenata (47).

Etiologija kardiovaskularnih bolesti je multifaktorijalna te je u postmenopauzi posebno naglašen utjecaj hipoestrogenizma na razvoj endotelne disfunkcije i povećanje rizika od KVI. Izoflavoni bi kao estrogenska zamjena mogli potencijalno pomoći smanjiti taj rizik iako sam mehanizam njihova djelovanja nije još dovoljno objašnjen (48). U 2020. godini je provedena studija koja je napravila multivarijabilno prilagođenu analizu rezultata triju velikih prospektivnih kohortnih istraživanja s ispitanicima koji nisu imali povišen rizik za KVB i karcinom. Konzumacija tofua, ali ne i sojinog mlijeka pokazala se obrnutno proporcionalno povezana s rizikom za razvoj koronarne srčane bolesti. U studiji je zaključeno da je veći unos izoflavona i tofua povezan s umjereno smanjenim rizikom za razvoj koronarne srčane bolesti (49).

Izoflavoni se generalno dobro podnose, te su nuspojave blage i rijetke u obliku gastrointestinalnih smetnja poput nadimanja, mučnine, konstipacije i prolaznog proljeva.

Iako izoflavoni nisu učinkoviti poput HNL-a, vrijedni su suplementi u liječenju postmenopauzalnih tegoba u svih žena koje ne preferiraju hormonsku terapiju ili jednostavno žele koristiti prirodni pristup liječenju, tj. suplemente u prehrani. Nadalje, nužna su nova, opsežnija istraživanja da bi se specificirala potkrijepila i proširila dosadašnja saznanja o njihovoj učinkovitosti i terapijskim učincima (48).



### 7.1.2. Lignani

Lignani spadaju u grupu fitoestrogena koji se nalaze u sjemenkama lana, sezama, voću i povrću (50). U intestinalnoj flori se metaboliziraju u slabo aktivne oblike estrogena, enterodiol i enterolakton. U pojedinim studijama se navodi da lignani mogu ublažiti simptome menopauze kao što su osteoporoza, VMS te čak potencijalno utjecati na smanjenu incidenciju karcinoma ovisnih o estrogenu kod žena u postmenopauzi (51).

U randomiziranoj kontroliranoj studiji iz 2012. cilj je bio evaluirati utjecaj lignana iz lanenih sjemenka na menopauzalne tegobe. 90 menopauzalnih žena je kroz 6 mjeseci bilo podijeljeno u 3 grupe, u jednoj su primale 1g/dan ekstrakta lanenih sjemenka (standardiziranih 100 mg lignana), u drugoj 90 g/dan samljevenih lanenih sjemenka (standardiziranih 270 mg lignana) i u trećoj 1g/dan kolagena koji je predstavljao placebo skupinu. Uspoređivani parametri su bili debljina endometrija, vaginalna citologija epitela i težina menopauzalnih simptoma po Kuppermanovom indeksu prije i poslije 6 mjeseci terapije. Intenzitet menopauzalnih simptoma i VMS-a u prve dvije grupe koje su koristile lignane se smanjio za 2.5 ( $p = 0.007$ ) i 1.6 ( $p = 0.001$ ) u prvoj te za 3.05 ( $p = 0.005$ ) i 1.04 ( $p = 0.035$ ) u drugoj grupi. Značajne promjene nisu bile zabilježene u debljini endometrija i citologiji vaginalnog epitela u obje intervencijske grupe (52).

Zbog velikog udjela vlakana, lanene sjemenke se koriste za konstipaciju, a osim toga imaju pozitivno djelovanje i na simptome mentalnog zamora i depresije koji su često prisutni u menopauzi. Lanene sjemenke se preporučaju koristiti sirove u obliku svježeg samljevenog praha jer u tom obliku posjeduju najveću koncentraciju lignana.

Daljnje opsežnije studije s lignanima su potrebne radi određivanja prikladne dnevne doze i specifičnih indikacija za korištenje. (53).

## 7.2. Crni kohoš

Crni kohoš (Black cohosh) ili *Cimicifuga racemosa* je biljka endemična za područje SAD-a i Kanade. U mnogim europskim zemljama se koristi u obliku biljnog suplementa za menopauzalne tegobe, dok se u Velikoj Britaniji koristi i kao simptomatska terapija za reumatsku bol. Sastoji se od raznih aktivnih sastojaka poput fenolnih spojeva, uključujući ferulinsku kiselinu, izoferulinsku kiselinu i derivate kafeinske kiseline, cikloartan triterpenske glikozide (aktein, 26-deoksiaktein) i fenilpropanoide.

Crni kohoš se može koristiti u liječenju naglih valova vrućine te bi se njegov mehanizam djelovanja mogao pripisati vezanju i modulaciji za glavne receptore centralnog živčanog sustava poput serotoninskih, dopaminskih i GABA ( $\mu$ - opioidnih receptora). Ekstrakt crnog kohoša sadrži aktivne sastojke koji djeluju kao parcijalni agonisti za serotoninske 5-HT receptore koje se nalaze u hipotalamusu te su povezani s termoregulacijom (39).

U studiji iz 2021. godine obrađeni su podaci iz 35 kliničkih istraživanja i 1 meta-analize koji su uključili 43 759 žena, od kojih je 13 096 bilo liječeno izopropranololnim ekstraktom crnog kohoša. Rezultati su pokazali značajno poboljšanje u neurovegetativnim i psihološkim menopauzalnim simptomima u žena koje su uzimale ekstrakt naspram onih koje nisu. Štoviše, više doze ekstrakta crnog kohoša su se pokazale djelotvornijima, pogotovo u kombinaciji s gospinom travom (*Hypericum perforatum*). Učinak ekstrakta crnog kohoša je čak bio usporediv s niskim dozama

transdermalnog estradiola ili tibolona, s tim da je ekstrakt imao bolji omjer koristi i rizika od tibolona. Nuspojave su bile blage i rijetke te nije zabilježen nikakav hepatotoksični učinak (39,54).

Ekstrakt crnog kohoša se aktivno istražuje u današnjim studijama. Najčešća preporučena doza za svakodnevno korištenje je 40 mg/dan, što je dovoljno za značajno smanjenje naglih naleta vrućine i generalno poboljšanje raspoloženja u simptomatskih žena s menopauzom te dovoljno sigurno da se ne zamijećuju nikakve teže nuspojave. Ekstrakt crnog kohoša se smatra sigurnim i učinkovitim suplementom za smanjivanje VMS-a koji je prikladan za daljnja veća klinička istraživanja na većim skupinama pacijentica (55).

### 7.3. Ulje noćurka

Ulje noćurka (*Oenothera biennis*) dobiva se iz sjemenka noćurka te sadrži bogat izvor nezasićenih masnih kiselina poput omega-6-masnih kiselina uključujući linolnu kiselinu (60%-80%) i  $\gamma$ -linolnu kiselinu (8%-14%). Ovo ulje se koristi za razne tegobe poput reumatskih bolesti, dermatitisa, psorijaze, premenstrualnog sindroma i liječenje menopauzalnih simptoma (56).

U trostruko slijepom randomiziranom kliničkom istraživanju na 100 menopauzalnih žena, testirao se učinak ulja noćurka na postmenopauzalne psihološke simptome ocijenjene specifičnim segmentom standardiziranog testa Menopause Rating Scale (MRS). Ispitanice u aktivnoj grupi su kroz mjesec dana koristile 1g/dan ulja noćurka u kapsulama dok su ispitanice u kontrolnoj grupi koristile placebo. Na početku, nakon 2

i 4 tjedna korištenja, ispunjavale su MRS, čiji je veći ukupni broj bodova predstavljao teže psihološke tegobe. Rezultat u intervencijskoj skupini prije intervencije i 2 i 4 tjedna nakon intervencije iznosio je 11 (10-12), 6 (5-7), odnosno 3 (2-4), a u placebo 11 (9–11), 10 (9–11) i 11 (10–12). Uočeno je značajno smanjenje u intervencijskoj skupini u usporedbi s placebo grupom 2 i 4 tjedna nakon intervencije (57).

U drugoj kontroliranoj randomiziranoj studiji objavljenoj 2021. godine, kroz 8 tjedana se istraživao učinak 1000 mg ulja noćurka u kapsulama na eliminaciju naglih napada vrućine i noćnog znojenja u 168 postmenopauzalnih žena. Srednje vrijednosti trajanja, učestalosti i težine valunga nisu se značajno smanjile u obje skupine nakon intervencije u usporedbi s onima prije intervencije, a nije primijećena ni statistički značajna razlika ( $P > 0,05$ ). S druge strane, intervencijska skupina imala je manju učestalost i jačinu noćnog znojenja nakon intervencije od kontrolne skupine ( $P < 0,05$ ). Ulje noćurka se u ovoj studiji pokazalo nedjelotvornim za suzbijanje naglih napadaja vrućine te korisno u smanjenju učestalosti i jačine noćnog znojenja (58).

#### 7.4. Ginseng

Ginseng je tradicionalna biljka iz porodice Araliaceae koja se stoljećima koristi u azijskim zemljama, posebice Koreji, Kini i Japanu gdje se smatra hranjivom tvari ali i terapijskim sredstvom za razne bolesti uključujući imunološke bolesti, jetrene bolesti i rak. Crveni ginseng se proizvodi kuhanjem sirovog ginsenga na pari bez guljenja korijena te njegovim sušenjem (59,60). Funkcija crvenog ginsega kao zdrave funkcionalne hrane certificirana je u korejskom Aktu o zdravstvenoj funkcionalnosti hrane 2004. U njemu su prah i ekstrakt crvenog ginsenga klasificirani kao materijali

zdrave funkcionalne hrane. Štoviše, Korejska agencija za hranu i lijekove (KFDA) potvrdila je učinkovitost korejskog crvenog ginsenga u poboljšanju imuniteta, ublažavanju umora, poboljšanju cirkulacije krvi (sprječavanjem nakupljanja trombocita), poboljšanju pamćenja, antioksidaciji i poboljšanju simptoma kod žena u menopauzi. Glavni aktivni sastojci ginsenga su ginsenzoidi koji imaju estrogenu-slično djelovanje (61).

U studiji iz 2022. analizirano je 15 randomiziranih kliničkih istraživanja o utjecaju ginsenga na zdravlje žena u menopauzi. Ginseng je smanjio simptome menopauze u tri studije (n = 515; standardizirana srednja razlika (SMD): -0,40, 95% interval pouzdanosti (CI): -0,73 do -0,07, P = 0,02) i smanjio valunge (n = 515; SMD: -0,34, 95% CI: -0,66 do -0,01, P = 0,04). Meta-analiza tri druge studije nije pokazala da je ginseng koristan za seksualnu funkciju (n = 491; SMD: 0,31, 95% CI: -0,30 do 0,92, P = 0,32). Tri studije su dokazale pozitivne učinke ginsenga na kvalitetu života menopauzalnih žena (n = 515, SMD: -0,31, 95% CI: -0,61 do -0,01, P = 0,05). U dvije studije ginseng nije imao značajan učinak na indeks vaginalnog sazrijevanja i pH vagine, te još tri studije nisu uspjele pokazati povoljan učinak korejskog crvenog ginsenga (KRG) na debljinu endometrija (62).

Nadalje, u randomiziranoj kontroliranoj studiji utjecaja ginsenga na valunge, insomniju i depresiju u menopauzalnih žena, utvrđeno je da uzimanje 3 g/dan crvenog ginsenga kroz 12 tjedana znatno poboljšava ove simptome. Objektivno poboljšanje se očitivalo preko Kuppermanovog indeksa i MRS-a koji su oboje standardizirani i internacionalno certificirani testovi za procjenu menopauzalnih simptoma. Također primijećeno je i sniženje u LDL-kolesterolu, dok je razina estrogena ostala nepromijenjena (63).

Preporučena dnevna doza crvenog ginsenga koja bi trebala pomoći u menopauzalnim simptomima žena je oko 24-80 mg/dan (60). U konačnici, postojeće studije prikazuju

pozitivne učinke ginsenga na menopauzalne simptome, nagle nalete vrućine i poboljšanje kvalitete života. S druge strane, nedavne studije nisu dokazale njegovu učinkovitost u poboljšanju seksualne funkcije, razina hormona ili debljine endometrija. Razina dokaza u dosadašnjim studija je slaba, te je nužno provesti rigoroznije i opsežnije studije kako bi se prestigle limitacije dostupnih saznanja te detaljnije istražile potencijalne nuspojave korištenja ovog suplementa (61,62).

## 7.5. Vitamin E

Vitamin E ili tokoferol je vitamin topiv u mastima koji djeluje kao antioksidans, štiteći staničnu membranu. Tijelo ne stvara vitamin E nego ga unosi izvana, a nalazimo ga u žitaricama, jajima, biljnim uljima i mesu. Njegov nedostatak se može očitovati hemolitičkom anemijom i smanjenim imunitetom. Nadalje, vitamin E sadrži tokoferole i tokotrienole koji su slično kao i fitoestrogeni, modulatori estrogenskih receptora. Njegova sigurnost i utjecaj na menopauzalne tegobe se aktivno istražuje, te su za snažnije dokaze njegovih učinaka potrebne ekstenzivnije studije (64,65).

U Tablici 2. vidimo pregled nedavnih kontroliranih randomiziranih studija o različitim utjecajima vitamina E na tegobe postmenopauzalnih žena.

Tablica 2. Utjecaj vitamina E na različite menopauzalne tegobe kroz 3 RKI

| Autori                                       | Tip studije                  | Predmet istraživanja   | Intervencijska grupa                           | Doza vitamina E              | Rezultati  |
|--|------------------------------|--|--|------------------------------|--|
| Ataei-<br>Almanghadi<br>i sur. 2019.<br>(66) | Trostruko-<br>slijepo RKI    | valunzi, anksioznost,<br>seksualna disfunkcija   | 29 žena u<br>postmenopauzi                     | 400<br>IU/dan,<br>8 tj.      | Vitamin E nakon 8<br>tjedana značajno<br>smanjuje valunge u<br>odnosu na placebo,<br>nema učinka na<br>ostale simptome |
| Vallibhakara i<br>sur. 2021.<br>(67)         | Dvostruko-<br>slijepo<br>RKI | Utjecaj vitamina E na<br>razinu markera<br>pregradnje kosti  | 29<br>osteopeničnih<br>žena u<br>postmenopauzi | 400<br>IU/dan,<br>12 tj.     | Vitamin E usporava<br>rast markera za<br>resorpciju kosti (CTX),<br>n ostale markere<br>pregradnje nema<br>utjecaja    |
| Farshbaf-<br>Khalili i sur.<br>2022.(68)     | Trostruko-<br>slijepo RKI    | Općeniti simptomi<br>menopauze,<br>anksioznost i<br>seksualna disfunkcija<br>(opisani u Greene<br>Climacteric Scale-u) | 27 žena u<br>postmenopauzi                     | 500<br>mg/dan,<br>2x1, 8 tj. | Vitamin E smanjuje<br>općenite<br>menopauzalne<br>simptome i<br>anksioznost u odnosu<br>na placebo                     |

## 7.6. Valerijana

Valerijana (*Valeriana officinalis L.*) je biljka koja se danas popularno koristi kao dodatak prehrani. Smatra se da ima anksiolitičko i sedativno djelovanje povezano s modulacijom transmisije GABA-e, iako njen pravi mehanizam djelovanja nije istražen in vivo (69).

U nedavnom trostruko-slijepom RKI, 60 žena nepušačica u menopauzi su 2 mjeseca uzimale 530 mg valerijane ili placebo 2 puta dnevno. Intenzitet valunga u skupini koja je primala valerijanu bio je značajno manji nego u skupini koja je primala placebo i 1 i 2 mjeseca nakon početka studije (70).

Dosadašnja istraživanja koriste heterogeni uzorak ispitanica koje su različite dobi u drugim fazama MT-a, s drugačijim tegobama. Potrebna su brojnija istraživanja da bi se dokazalo potencijalno povoljno djelovanje valerijane i otkrio njen mehanizam djelovanja (39).

## 7.7. Hmelj

*Humulus lupulus L.*, poznatiji kao hmelj, biljka je iz obitelji Cannabaceae, koja se široko uzgaja u Europi, Aziji i Sjevernoj Americi. Iako se hmelj tradicionalno koristi u proizvodnji piva, sve se više istražuju njegove brojne biološke aktivnosti, kao što su sedativna, antimikrobna i estrogena svojstva. Smatra se da bi se hmelj mogao koristiti za ublažavanje nesanice, iritacije, tjeskobe, depresije i probavnih smetnji (71,72). Povećan interes za terapijsku upotrebu hmelja u menopauzi počeo je u prošlom



stoljeću kada je otkriveno da hmelj sadrži prenilflavonoide koji se smatraju fitoestrogenima (39).

U jednoj od rijetkih kliničkih studija proučavala se efikasnost hmelja na otklanjanje ranih menopauzalnih simptoma i naglih naleta vrućine. 120 žena je raspoređeno u kontrolnu i intervencijsku grupu koja je uzimala 100 µg/dan hmelja u tableti kroz 12 tjedana. Prema dobivenim rezultatima hmelj je uspješno smanjio simptome rane menopauze uključujući nagle nalete vrućine u odnosu na placebo nakon 4, 8 i 12 tjedana uzimanja terapije (73).

Trenutno se na tržištu prodaje nekoliko botaničkih dodataka prehrani od hmelja za ublažavanje simptoma menopauze, bilo kao pojedinačni botanički pripravak ili u kombinaciji s drugim biljnim pripravcima (72). Iako je provedeno nekoliko kliničkih istraživanja s ljudima o ljekovitim svojstvima hmelja, čini se da njihova kvaliteta nije uvijek na potrebnoj razini (nedostatak standardizacije ekstrakta, regrutiranje različitih žena, nedostatak kontrolne grupe). Stoga je potrebno više kvalitetnih kliničkih studija kako bi se utvrdio učinak hmelja na simptome menopauze (39).

## 8. ZAKLJUČAK

Menopauzalni prijelaz je jedno od delikatnih i nepredvidivih razdoblja u životu žene. Ovu tranziciju ne možemo generalizirati jer se njeni simptomi, znakovi i prezentacija razlikuju od žene do žene. Najčešći simptomi u tom periodu su nagli naleti vrućine, noćno znojenje, anksioznost, depresija, vaginalna suhoća, seksualna disfunkcija i druge. Kroz nekoliko godina, tegobe menopauze mogu varirati od usputnih, prolaznih simptoma, do onih koji zahtjevaju medikamentoznu terapiju. Iako postoje mnoga saznanja i iskustvo u primjeni hormonalnog nadomjesnog liječenja, činjenica je da postoji sve veći interes žena u primjeni prirodnih nadomjestaka, tj. dodataka prehrani u eliminaciji menopauzalnih tegoba. Iako su spomenuti suplementi u prehrani brojni, većina njih bi mogla imati važnu ulogu u liječenju određenih posljedica menopauze te u poboljšanju kvalitete života žena srednje dobi. Unatoč njihovoj dostupnosti u slobodnoj prodaji, njihov učinak i dozaža nisu standardizirani. Velika je potreba za daljnim ekstenzivnim istraživanjima na većim populacijskim skupinama kako bi se dosegla viša razina dokaza te ustvrdila sama sigurnost njihova korištenja. Provedbom takvih studija mogle bi se stvoriti veće mogućnosti liječenja prirodnim suplementima za raznolike skupine žena koje imaju kontraindikacije ili iz drugih razloga ne odabiru klasičnu medikamentoznu terapiju u svrhu eliminacije menopauzalnih simptoma.

## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Marini Šprem Goldštajn, dr. med., na kontinuiranoj potpori, dostupnosti i stručnosti.

Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji, pogotovo mami, tati i sestri, zbog njihove bezuvjetne potpore i ljubavi te svom dečku zbog njegovog podržavanja i bodrenja kroz čitav studij.

Posebno hvala mojim bakama na svim molitvama pred ispite.

## 10. LITERATURA:

1. Minkin MJ. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 01. rujana 2019.;46(3):501–14.
2. Gracia CR, Freeman EW. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 01. prosinac 2018.;45(4):585–97.
3. Kalra B, Kalra S, Bhattacharya S, Dhingra A. Menopause distress: A person centered definition. *J Pak Med Assoc [Internet].* 01. prosinac 2020. [citirano 05. lipanj 2023.];70(12(B)):2481–3. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33475570/>
4. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 01. siječanj 2021.;106(1):1–15.
5. Santoro N. The menopausal transition. U: *American Journal of Medicine.* Elsevier Inc.; 2005. str. 8–13.
6. Paramsothy P, Harlow SD, Nan B, Greendale GA, Santoro N, Crawford SL, i ostali. Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: The multiethnic Study of Women’s Health Across the Nation. *Menopause.* 2017.;24(2):142–9.
7. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. Sv. 99, *Medical Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2015. str. 521–34.
8. Nelson HD. Menopause. *Lancet [Internet].* 2008. [citirano 12. svibanj 2023.];371(9614):760–70. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313505/>

9. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, i ostali. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause. travanj* 2012.;19(4):387–95.
10. Mansfield PK, Carey M, Anderson A, Barsom SH, Koch PB. Staging the menopausal transition: Data from the TREMIN Research Program on Women’s Health. *U: Women’s Health Issues*. 2004. str. 220–6.
11. Djahanbakhch O, Ezzati M, Zosmer A. Reproductive ageing in women. Sv. 211, *Journal of Pathology*. 2007. str. 219–31.
12. Hsueh AJ, Eisenhauer K, Chun SY, Hsu SY, Billig H. Gonadal cell apoptosis. *Recent Prog Horm Res*. 1996.;51:433–55; discussion 455-6.
13. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, i ostali. *Menopause. Nat Rev Dis Primers*. 23. travanj 2015.;1.
14. Hall JE. Neuroendocrine changes with reproductive aging in women. Sv. 25, *Seminars in Reproductive Medicine*. 2007. str. 344–51.
15. Fairfield KM, Ewan-Whyte C, Miller H, Laine C, Goldmann DR, Sox HC. in the clinic in the clinic *Menopause Diagnosis Practice Improvement CME Questions [Internet]*. 2009. Dostupno na: <http://annals.org/>
16. Van Voorhis BJ, Santoro N, Harlow S, Crawford SL, Randolph J. The Relationship of Bleeding Patterns to Daily Reproductive Hormones in Women Approaching Menopause [Internet]. Sv. 112, *Obstet Gynecol*. 2008. Dostupno na: [www.greenjournal](http://www.greenjournal.org/).
17. Paramsothy P, Harlow SD, Nan B, Greendale GA, Santoro N, Crawford SL, i ostali. Duration of the menopausal transition is longer in women with young

- age at onset: The multiethnic Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2017.;24(2):142–9.
18. Al-Safi ZA, Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertil Steril*. 2014.;101(4):905–15.
  19. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, i ostali. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of women's health across the nation. *Am J Public Health*. srpanj 2006.;96(7):1226–35.
  20. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, i ostali. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 01. travanj 2015.;175(4):531–9.
  21. PRACTICE BULLETIN CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN–GYNECOLOGISTS NUMBER 141, JANUARY 2014.
  22. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. rujan 2013.;20(9):888–902.
  23. Nappi RE, Martini E, Cucinella L, Martella S, Tiranini L, Inzoli A, i ostali. Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Healthy Aging in Women. Sv. 10, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
  24. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular Changes in Menopause. *Curr Cardiol Rev [Internet]*. 06. studeni 2021. [citirano 18. svibanj 2023.];17(4). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33155924/>
  25. Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the ageing skeleton. U: *Subcellular Biochemistry*. Springer New York; 2019. str. 453–76.

26. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* [Internet]. 01. rujan 2021. [citirano 19. svibanj 2023.];28(9):973–97. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34448749/>
27. Karlamangla AS, Shieh A, Greendale GA. Hormones and bone loss across the menopause transition. *Vitam Horm* [Internet]. 01. siječanj 2021. [citirano 19. svibanj 2023.];115:401–17. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33706956/>
28. Lobo RA, Pinkerton JA V., Gass MLS, Dorin MH, Ronkin S, Pickar JH, i ostali. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril*. 01. rujan 2009.;92(3):1025–38.
29. Del Río JP, Molina S, Hidalgo-Lanussa O, Garcia-Segura LM, Barreto GE. Tibolone as Hormonal Therapy and Neuroprotective Agent. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 01. listopad 2020. [citirano 03. lipanj 2023.];31(10):742–59. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32507541/>
30. De Franciscis P, Colacurci N, Riemma G, Conte A, Pittana E, Guida M, i ostali. A Nutraceutical Approach to Menopausal Complaints. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 01. rujan 2019. [citirano 24. travanj 2023.];55(9). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31466381/>
31. Rowe IJ, Baber RJ. The effects of phytoestrogens on postmenopausal health. Sv. 24, *Climacteric*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. str. 57–63.
32. Carbonel AAF, Simões RS, Girão JHC, Da Silva Sasso GR, Bertoncini CRA, Sorpreso ICE, i ostali. Isoflavones in gynecology. *Rev Assoc Med Bras* (1992)

- [Internet]. 01. lipanj 2018. [citirano 21. svibanj 2023.];64(6):560–4. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30304316/>
33. Gómez-Zorita S, González-Arceo M, Fernández-Quintela A, Eseberri I, Trepiana J, Portillo MP. Scientific Evidence Supporting the Beneficial Effects of Isoflavones on Human Health. *Nutrients* [Internet]. 01. prosinac 2020. [citirano 22. svibanj 2023.];12(12):1–25. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33348600/>
  34. Chen LR, Ko NY, Chen KH. Isoflavone supplements for menopausal women: A systematic review. *Nutrients*. 01. studeni 2019.;11(11).
  35. Thangavel P, Puga-Olguín A, Rodríguez-Landa JF, Zepeda RC. Genistein as Potential Therapeutic Candidate for Menopausal Symptoms and Other Related Diseases. *Molecules* [Internet]. 2019. [citirano 23. svibanj 2023.];24(21). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31671813/>
  36. Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Soy product intake and hot flashes in Japanese women: results from a community-based prospective study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 15. travanj 2001. [citirano 23. svibanj 2023.];153(8):790–3. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11296152/>
  37. Cheng G, Wilczek B, Warner M, Gustafsson JÅ, Landgren BM. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause* [Internet]. svibanj 2007. [citirano 23. svibanj 2023.];14(3 Pt 1):468–73. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17290160/>
  38. Barnard ND, Kahleova H, Holtz DN, Znayenko-Miller T, Sutton M, Holubkov R, i ostali. A dietary intervention for vasomotor symptoms of menopause: a randomized, controlled trial. *Menopause* [Internet]. 01. siječanj 2023. [citirano



22. svibanj 2023.];30(1):80–7. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36253903/>
39. Kenda M, Glavač NK, Nagy M, Dolenc MS. Herbal Products Used in Menopause and for Gynecological Disorders. *Molecules* [Internet]. 01. studeni 2021. [citirano 24. svibanj 2023.];26(24). Dostupno na:  
[/pmc/articles/PMC8708702/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36253903/)
40. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 09. srpanj 2003. [citirano 24. svibanj 2023.];290(2):207–14. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12851275/>
41. Mohsen A, Fatemeh K, Leila N, Mona P, Mohammad Z, Mozafar K. Pharmacological and therapeutic properties of the Red Clover (*Trifolium pratense* L.): an overview of the new finding. *J Tradit Chin Med* [Internet]. 01. kolovoz 2021. [citirano 24. svibanj 2023.];41(4):642–9. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34392659/>
42. 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*. 01. veljača 2020.;132:7–16.
43. 'Anna RD, Cannata ML, Marini H, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, i ostali. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* [Internet]. ožujak 2009. [citirano

03. lipanj 2023.];16(2):301–6. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19034051/>
44. Kanadys W, Barańska A, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Drop B, Malm M, i ostali. Effects of Soy Isoflavones on Biochemical Markers of Bone Metabolism in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 02. svibanj 2021. [citirano 25. svibanj 2023.];18(10). Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34067865/>
45. Lambert MNT, Hu LM, Jeppesen PB. A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri- and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 01. rujan 2017. [citirano 25. svibanj 2023.];106(3):801–11. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28768649/>
46. Sansai K, Na Takuathung M, Khatsri R, Teekachunhatean S, Hanprasertpong N, Koonrunsesomboon N. Effects of isoflavone interventions on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* [Internet]. 01. listopad 2020. [citirano 25. svibanj 2023.];31(10):1853–64. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32524173/>
47. Vitale SG, Caruso S, Rapisarda AMC, Cianci S, Cianci A. Isoflavones, calcium, vitamin D and inulin improve quality of life, sexual function, body composition and metabolic parameters in menopausal women: result from a prospective, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Prz Menopauzalny* [Internet]. 2018. [citirano 26. svibanj 2023.];17(1):1–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29725283/>

48. Chen LR, Chen KH. Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci* [Internet]. 02. ožujak 2021. [citirano 11. travanj 2023.];22(6):1–23. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33809928/>
49. Ma L, Liu G, Ding M, Zong G, Hu FB, Willett WC, i ostali. Isoflavone Intake and the Risk of Coronary Heart Disease in US Men and Women: Results From 3 Prospective Cohort Studies. *Circulation* [Internet]. 2020. [citirano 26. svibanj 2023.];141(14):1127–37. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32200662/>
50. Jang WY, Kim MY, Cho JY. Antioxidant, Anti-Inflammatory, Anti-Menopausal, and Anti-Cancer Effects of Lignans and Their Metabolites. *Int J Mol Sci* [Internet]. 01. prosinac 2022. [citirano 27. svibanj 2023.];23(24). Dostupno na: </pmc/articles/PMC9778916/>
51. Karimi R, Rashidinejad A. Lignans. *Handbook of Food Bioactive Ingredients* [Internet]. 2022. [citirano 28. svibanj 2023.];1–26. Dostupno na: [https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-030-81404-5\\_15-1](https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-030-81404-5_15-1)
52. Colli MC, Bracht A, Soares AA, De Oliveira AL, Bôer CG, De Souza CGM, i ostali. Evaluation of the efficacy of flaxseed meal and flaxseed extract in reducing menopausal symptoms. *J Med Food* [Internet]. 01. rujan 2012. [citirano 28. svibanj 2023.];15(9):840–5. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22925074/>
53. Nowak W, Jeziorek M. The Role of Flaxseed in Improving Human Health. *Healthcare* 2023, Vol 11, Page 395 [Internet]. 30. siječanj 2023. [citirano 28. svibanj 2023.];11(3):395. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2227-9032/11/3/395/htm>

54. Castelo-Branco C, Gambacciani M, Cano A, Minkin MJ, Rachoń D, Ruan X, i ostali. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms - an update on the evidence. *Climacteric* [Internet]. 2021. [citirano 28. svibanj 2023.];24(2):109–19. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33021111/>
55. Castelo-Branco C, Navarro C, Beltrán E, Losa F, Camacho M. Black cohosh efficacy and safety for menopausal symptoms. The Spanish Menopause Society statement. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2022. [citirano 28. svibanj 2023.];38(5):379–84. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35403534/>
56. Mahboubi M. Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Oil in Management of Female Ailments. *J Menopausal Med* [Internet]. 2019. [citirano 30. svibanj 2023.];25(2):74. Dostupno na: </pmc/articles/PMC6718646/>
57. Safdari F, Dastenaeei BM, Kheiri S, Karimiankakolaki Z. Effect of Evening Primrose Oil on Postmenopausal Psychological Symptoms: A Triple-Blind Randomized Clinical Trial. *J Menopausal Med* [Internet]. 2021. [citirano 30. svibanj 2023.];27(2):58. Dostupno na: </pmc/articles/PMC8408320/>
58. Kazemi F, Masoumi SZ, Shayan A, Oshvandi K. The Effect of Evening Primrose Oil Capsule on Hot Flashes and Night Sweats in Postmenopausal Women: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *J Menopausal Med* [Internet]. 2021. [citirano 30. svibanj 2023.];27(1):8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33942584/>
59. Liu H, Lu X, Hu Y, Fan X. Chemical constituents of *Panax ginseng* and *Panax notoginseng* explain why they differ in therapeutic efficacy. *Pharmacol Res* [Internet]. 01. studeni 2020. [citirano 31. svibanj 2023.];161. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33127555/>

60. So SH, Lee JW, Kim YS, Hyun SH, Han CK. Red ginseng monograph. *J Ginseng Res* [Internet]. 01. listopad 2018. [citirano 30. svibanj 2023.];42(4):549. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC6190493/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36190493/)
61. De Franciscis P, Colacurci N, Riemma G, Conte A, Pittana E, Guida M, i ostali. A Nutraceutical Approach to Menopausal Complaints. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 01. rujan 2019. [citirano 31. svibanj 2023.];55(9). Dostupno na: [/pmc/articles/PMC6780855/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36780855/)
62. Lee HW, Ang L, Lee MS. Using ginseng for menopausal women's health care: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Complement Ther Clin Pract*. 01. kolovoz 2022.;48:101615.
63. Kim SY, Seo SK, Choi YM, Jeon YE, Lim KJ, Cho S, i ostali. Effects of red ginseng supplementation on menopausal symptoms and cardiovascular risk factors in postmenopausal women: a double-blind randomized controlled trial. *Menopause* [Internet]. travanj 2012. [citirano 31. svibanj 2023.];19(4):461–6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22027944/>
64. Medina J, Gupta V. Vitamin E. *StatPearls* [Internet]. 13. svibanj 2022. [citirano 01. lipanj 2023.]; Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557737/>
65. Feduniw S, Korczyńska L, Górski K, Zgliczyńska M, Bączkowska M, Byrczak M, i ostali. The Effect of Vitamin E Supplementation in Postmenopausal Women—A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 01. siječanj 2023. [citirano 31. svibanj 2023.];15(1). Dostupno na: [/pmc/articles/PMC9824658/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/419824658/)
66. Ataei-Almanghadim K, Farshbaf-Khalili A, Ostadrahimi AR, Shaseb E, Mirghafourvand M. The effect of oral capsule of curcumin and vitamin E on the hot flashes and anxiety in postmenopausal women: A triple blind randomised

- controlled trial. *Complement Ther Med* [Internet]. 01. siječanj 2020. [citirano 31. svibanj 2023.];48. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31987231/>
67. Vallibhakara SAO, Nakpalat K, Sophonsritsuk A, Tantitham C, Vallibhakara O. Effect of Vitamin E Supplement on Bone Turnover Markers in Postmenopausal Osteopenic Women: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* [Internet]. 01. prosinac 2021. [citirano 31. svibanj 2023.];13(12). Dostupno na: [/pmc/articles/PMC8709036/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39187231/)
68. Farshbaf-Khalili A, Ostadrahimi A, Mirghafourvand M, Ataei-Almanghadim K, Dousti S, Iranshahi AM. Clinical Efficacy of Curcumin and Vitamin E on Inflammatory-Oxidative Stress Biomarkers and Primary Symptoms of Menopause in Healthy Postmenopausal Women: A Triple-Blind Randomized Controlled Trial. *J Nutr Metab* [Internet]. 2022. [citirano 31. svibanj 2023.];2022. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35719707/>
69. Taavoni S, Nazem ekbatani N, Haghani H. Valerian/lemon balm use for sleep disorders during menopause. *Complement Ther Clin Pract*. 01. studeni 2013.;19(4):193–6.
70. Jenabi E, Shobeiri F, Hazavehei SMM, Roshanaei G. The effect of Valerian on the severity and frequency of hot flashes: A triple-blind randomized clinical trial. *Women Health* [Internet]. 16. ožujak 2018. [citirano 03. lipanj 2023.];58(3):297–304. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28278010/>
71. Vahedpoorfard Z, Ferdosi S, Rahimi H, Motedayyen H. Effect of Humulus lupulus L. (Hop) on Postmenopausal Sexual Dysfunction: A Randomized Clinical Trial. *Tharwat S, urednik. Int J Clin Pract* [Internet]. 17. travanj 2023.

[citirano 05. lipanj 2023.];2023:1–5. Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37101856/>

72. Krause E, Yuan Y, Hajirahimkhan A, Dong H, Dietz BM, Nikolic D, i ostali. Biological and Chemical Standardization of a Hop (*Humulus lupulus*) Botanical Dietary Supplement. *Biomed Chromatogr* [Internet]. 2014. [citirano 05. lipanj 2023.];28(6):729. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC4240625/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982391/)
73. 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. *Complement Ther Clin Pract* [Internet]. 01. svibanj 2016. [citirano 05. lipanj 2023.];23:130–5. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982391/>

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24.01.1999. godine u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Silvija Strahimira Kranjčevića, Glazbenu školu Pavla Markovca i V. gimnaziju. Medicinski fakultet u Zagrebu sam upisala 2017. godine, te sam bila aktivna članica udruge studenata CroMSIC, preko koje sam postala edukator u projektima Budi mRAK i The Talk. Aktivno sam sudjelovala na CROSS kongresima te sam na jednom od njih osvojila i 1. nagradu za najbolji prikaz slučaja. U 2022. godini sam provela 2 mjeseca u The Children's Clinical Research Facilityju, na Imperial Collegeu u Londonu. Od 2022. djelujem kao jedna od urednica časopisa Gyrus.

Aktivno se služim engleskim jezikom te posjedujem DSD diplomu B2 razine iz njemačkog jezika.

Osim toga, bavim se glazbom, sviram flautu, s kojom sam bila višestruka državna prvakinja u osnovnoj i srednjoj školi te pjevam u akademskom zboru Cappella Odak s kojim sam putovala po raznim europskim natjecanjima. Redovito se bavim jogom.