

Uloga i promjene mikrobiote u postmenopauzi

Donatella Verbanac¹, Mihaela Perić¹, Mario Matijašić¹, Marina Panek¹,
Tomislav Meštrović², Dunja Leskovar¹, Ivana Kraljević³, Dunja Rogić³, Ana Kunović³,
Darija Vranešić³, Željko Krznarić³, Hana Čipčić Paljetak¹

¹Centar za translacijska i klinička istraživanja Hrvatskoga znanstvenog centra izvrsnosti za reproduktivnu i regenerativnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

²Odjel za biomedicinske znanosti Sveučilišnoga Centra Varaždin, Sveučilišta Sjever

³Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Mikrobiota je skup svih mikroorganizama na ljudskome tijelu ili unutar njega sa zaštitnom, strukturnom i metaboličkom ulogom. Promjene mikrobiote u postmenopauzi nov su pogled na postmenopauzalnu problematiku. Dokazano je da su sastav i raznolikost crijevnih mikroorganizama povezani s obrascima metabolizma estrogena, koji mogu predviđati rizik za rak dojke u žena u postmenopauzi pa je tako rizik u žena čije su crijevne bakterije učinkovitije u obradi estrogena manji. Nadalje, crijevna mikrobiota ima znatnu ulogu u razvoju postmenopauzalne pretilosti i osteoporoze, dok poremećena mikrobiota rodnice može dovesti do razvoja vulvovaginalne atrofije. Primjena probiotika, prebiotika i simbiotika za reguliranje homeostaze crijevnog ekosustava te drugi terapijski pristupi koji ciljaju crijevnu mikrobiotu mogli bi imati blagotvorno djelovanje na zdravlje žena u postmenopauzi.

KLJUČNE RIJEČI menopauza, mikrobiota, prebiotici, pretilost, probiotici

Ljudsko je tijelo sastavljeno od oko 10^{13} eukariotskih stanica. Ipak, manje je poznato da je ljudski organizam mjesto na kojem živi čitav sustav sićušnih, oku nevidljivih organizama, uglavnom bakterija, koji znatno utječu na čovjekov život, fiziologiju i metabolizam. Skup svih mikroorganizama na ljudskome tijelu ili unutar njega naziva se mikrobiotom, a sastoji se od čak 10^{14} mikroorganizama. Stoga se može zaključiti da se zdrav organizam čovjeka sastoji od svega 10% ljudskih stanica, a čak 90% bakterijskih. Optimalan omjer odnosa broja eukariotskih stanica u odnosu na prokariotske stanice pokazatelj je zdrave homeostaze organizma, a poremećaj tog odnosa može voditi u bolest.¹ Većina mikroorganizama nalazi se u probavnome traktu, njihova ukupna masa iznosi 2,5–3 kg, a zbog njihove važnosti mnogi znanstvenici mikrobiotu smatraju ljudskim organom.² Brojni znanstvenici pripisuju crijevima kontrolnu ulogu fiziologije i metabolizma te često crijeva nazivaju „drugim mozgom“.³

Promjene mikrobiote povezane su s cijelim spektrom bolesti ne samo probavnoga trakta nego i drugih sustava kao što su autizam, Parkinsonova bolest, astma i atopične bolesti, reumatoidni artritis, žučne bolesti, hipertenzija, ishemijska bolest srca i brojne druge.^{4,5}

Svaka promjena u životnome ciklusu ujedno je promjena u sastavu mikrobiote. Još uvijek znanstvenici dvoje oko činjenice jesu li vanjske promjene u okolišu pokretači promjena u sastavu i brojnosti bakterija koje čine mikrobiotu ili su pak ti mikroorganizmi koji žive

u suživotu s nama odgovorni za dio promjena koje se uočavaju na fiziološkoj i staničnoj razini. Starenje je normalan proces koji zahvaća sva živa bića, a starenjem uzrokovane fiziološke promjene u gastrointestinalnome traktu, kao i promjene u životnome stilu, posebno promjene prehranbenih navika i funkcionalnosti imunostoga sustava domaćina, neminovno djeluju na mikrobnii ekosustav u čovjekovim crijevima.⁶

MIKROBIOTA U POSTMENOPAUIZI

Jedno od značajnih razdoblja u životu žene, kada dolazi do velikih hormonalnih promjena u organizmu jest menopauza. Prije, tijekom i nakon menopauze postoje razdoblja obilježena fluktuacijama u lučenju i sastavu hormona, koja utječu na sastav i raspodjelu mikroorganizama u crijevima, ali i na njihovo naseljavanje na sluznicama, posebno na sluznici vaginalnoga trakta (slika 1).

Jednu od ključnih uloga u toj međuigri ima ženski spolni hormon estrogen koji, budući da se metabolizira pod utjecajem crijevnih bakterija, čini poveznicu između spolnoga i probavnoga sustava. Promatrajući vaginalnu sluznicu i sastav mikrobiote, uočene su promjene mikrobiote ovisno o količini estrogena, odnosno životnoj dobi žene. Najpovoljnija vaginalna mikrobiota u žena generativne dobi jest ona koja sadržava puno bakterija roda *Lactobacillus* jer se metabolizmom glikogena stvara mliječna kiselina koja održava niski pH i tako štiti ženu

od potencijalnih infekcija.⁷ U postmenopausalnih žena zbog niskih razina estrogena i povećanja raznolikosti mikrobiote vaginalne sluznice dolazi do porasta pH-a rodni- ce i gubi se zaštita.

Zdrava mikroflora u crije- vima, preduvjet je i za zdravlje mikroflora na sluznicama urogeni- talnoga trakta. To je jedan od glav- nih razloga zbog čega se danas izni- mna pozornost posvećuje aspektu koloniziranja sluznica poglavito gastroenteralnoga i urogenital- noga trakta mikroorganizmima nakon što je reproduktivno raz- doblje žene završeno.⁸

USPOSTAVA, DJELOVANJE I ISTRAŽIVANJE MIKROBIOTE U ČOVJEKA

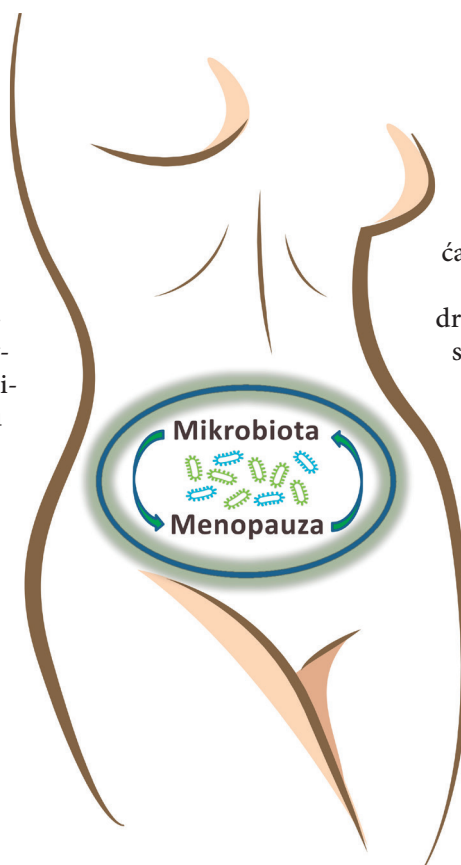
Uspostava ekološkog sustava crijevne mikroflora počinje rođe- njem, a razvija se ovisno o raznim čimbenicima u okolišu tijekom cijeloga djetinjstva te se nastavlja i u odrasloj dobi. Specifičnost za- jedničke evolucije i razvoja čovjeka kao domaćina s jedne, te njegove mikroflora s druge strane, jest u simbiotičkom odnosu koji obama sustavima osigurava dodatne prednosti u preživljenju. Mikroorganizmi dobivaju stanište i hran- jive tvari, dok domaćin dobiva dodatni metabolički kapacitet.

Tri su glavne razine djelovanja mikrobiote na or- ganizam domaćina: a) djelovanje na regulaciju i razvoj funkcije imunostoga sustava; b) aktivnosti crijevne mi- krobiote u zaštiti od infekcija; te c) djelovanje na ener- getsku ravnotežu organizma (regulacija u konačnici i same tjelesne mase).⁹ Iz nabrojanih načina djelovanja mikrobiote, mogu se iščitati tri glavne uloge koje ima mikrobiota probavnoga trakta.

Zaštitna uloga. Na prvome je mjestu prema važ- nosti jer mikrobiota otklanja patogene bakterije, kom- peticijom za hranjiva i receptore, ali i putem lučenja antimikrobnih čimbenika.

Strukturna uloga. Mikrobiota označuje tzv. pri- rodnu granicu kojom se uz zdrav crijevni epitel sprje- čava izlivanje sadržaja iz lumena crijeva u krv i utječe na razvoj imunostoga sustava – u prvome redu potica- njem sinteze imunoglobulina A, koji je najzastupljeniji na sluznicama koje su ujedno i prva barijera za ulazak mikroorganizama.

Metabolička uloga. Odnosi se na sudjelovanje zdrave mikrobiote u metabolizmu ugljikohidrata i bi- ofenola iz hrane, sintezi kratkolančanih masnih kiselina, sintezi vitamina K i biotina, metabolizmu folne kiseline



SLIKA 1. Intervencije u promjeni sastava mikrobiote mogu poboljšati liječenje bolesti i stanja povezanih s promjenama u organizmu žena tijekom menopauze i u postmenopauzi

te u apsorpciji željeza.¹⁰ Na izniman metabolički potencijal crijevnih bakterija upućuje postojanje više milijuna gena u mikrobioti (za- jednički se nazivaju mikrobiom), dok je, za usporedbu, ljudski ge- nom sastavljen od dvadesetpet tisu- ća gena.

Utjecaj na metabolizam ugljiko- hidrata iz hrane očituje se promjenom sastava mikrobiote u pojedinim posljedičnim bolestima i stanjima, poput pretilosti, metaboličkoga sindroma i dijabetesa. Osobe koje konzumiraju manje voća, povrća i ribe, kao i pretile osobe, imaju brojčano znatno manje mikrobiote te povećan rizik za metabolički sindrom. Na mikrobiotu ne utječu samo dugotrajne usvojene prehran- bene navike, već i kratkoročne promjene u sastavu makronu- trijenata, kao i prelasci sa živo- tinjske na prehranu zasnovanu na namirnicama biljnoga po- drijetla.¹¹

Metode istraživanja mi- krobiote su višestruke, od naj- zastupljenije filogenetske anali- ze (zasniva se na sekvenciranju

gena za 16S rRNA, kojim se određuje sastav bakterija i njihova relativna zastupljenost, što normalno iznosi od 102–103 u želudcu do 109–1012 u kolonu), preko metagenomike, metatranskriptomike, metaproteomike do metabolomike kojom se profilira metabolizam domaćina i mikrobiote.¹²

USVAJANJE MIKROBIOTE

Usvajanje mikrobiote započinje tijekom intrauterinoga razvoja djeteta, ali se prava kolonizacija sluznica i po- vršina na tijelu te probavnoga trakta mikroorganizmi- ma, odvija tijekom i nakon porođaja. Od iznimnog je značenja ne samo na koji se način izvodi porođaj, bilo da je riječ o porođaju kroz vaginalni kanal ili se radi o porođaju carskim rezom, već i kako se s novorođenče- tom postupa u tim prvim minutama života.¹³

Dokazano je da djeca rođena vaginalnim putem imaju mikrobiotu s većim sadržajem anaerobnih bak- terija vaginalnoga trakta (*Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sne- athia*) za razliku od djece rođene carskim rezom, čiju mikrobiotu najviše čine aerobne bakterije prirodno prisutne na koži (*Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter*).

S time se povezuje veća učestalost intolerancije hrane, alergijskih bolesti, celijakije, nekrotizirajućeg enterokolitisa u djece rođene carskim rezom. Danas se stoga uvode intervencije u obliku probiotika od rođenja,

odnosno u pojedinim se ustanovama djeca odmah stavljaju u kontakt s vaginalnom mikroflorom koristeći se gazama koje su prethodno stajale u rodnici majke.¹⁴

Čimbenici koji utječu na usvajanje mikrobiote, implikacija su za kasnije zdravlje jer je mikrobiota ključna za održavanje homeostaze – uključujući i razvoj mozga. Nadalje, kolonizacija mikrobiote u djece koincidira s ključnim razdobljima neurološkoga razvoja, a prekidi i drugi poremećaji u ranoj kolonizaciji crijeva mogu voditi do disfunkcionalnosti središnjega živčanog sustava (SŽS).¹⁵

RAVNOTEŽA MIKROBIOTE U ČOVJEKA

Danas se zna da je približno trećina malih metabolita koji cirkuliraju u tijelu, izravni proizvod nastao pod utjecajem crijevne mikrobiote te da su brojne bolesti i stanja povezani s promjenom mikrobiote.^{4,5} Stoga se poremećaj u ravnoteži crijevne mikrobiote, takozvana disbioza, liječi različitim intervencijama kako ne bi doveo do kroničnih poremećaja metabolizma i imunostoga sustava.¹¹ Suvremeni ubrzan i stresan način života, također je jedan od važnih čimbenika koji remete ravnotežu mikrobiote, stoga je, da bismo ostali zdravi, vitki i vitalni te se odupirali svakodnevnim izazovima koji stoje pred čovjekom današnjice, nužno stalno održavati ravnotežu dobrih bakterija u crijevima.

POJEDINI MODULATORI MIKROBIOTE

Prehrana ima jednu od ključnih uloga u održavanju zdravlja. Pravilnom prehranom dugoročno se osigurava zdravlje eukariotskih stanica, ali i zdravlje mikrobiote, bakterija koje su simbioti.

Na ravnotežu mikrobiote povoljno djeluje i dodatno unošenje pojedinih pripravaka hranom ili u obliku zasebnih pripravaka. Sve se više istražuju i uvode u kliničku praksu nutritivne sastavnice u obliku probiotika, prebiotika i simbiotika. Taj noviji, neinvazivni koncept bioloških intervencija u sastav i promjenu svojstava crijevnih mikroorganizama uvriježio se i u zapadnjačkoj komplementarnoj medicini kao važan element u prevenciji bolesti.

Probiotici i prebiotici. Probiotici i prebiotici pojmovi su koji se često poistovjećuju i zbunjuju unatoč velikoj razlici među njima. Probiotici su živi mikroorganizmi (najčešće iz rodova *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* i *Bacillus*), koji pozitivno utječu na održavanje mikrobiološke i imunostne ravnoteže u crijevu. Svoju veliku primjenu našli su u ublaživanju probavnih tegoba kao što su osjećaj nadutosti, usporena probava, dijareja, ali i pri liječenju antibioticima koji mogu naštetiti sluznici crijeva. Osim na ravnotežu u crijevu, oni utječu i na mikrobiotu rodnice obnavljajući prirodnu zaštitnu floru koja je često narušena zbog učestalih upala koje mogu biti i asimptomatske. Dobar probiotički proizvod mora u sebi sadržavati velik broj bakterija (najmanje 109 po dozi) i sojeve onih bakterija koje inače nastanjuju zdravo ciljno tkivo.

Simbiotici. Prebiotici su nerazgradive sastavnice hrane (inulin, oligofruktoza, arabinosilani) koje potiču rast i/ili aktivnost povoljnih ili dobrih crijevnih bakterija, dok su simbiotici mješavine prebiotika i probiotika, koje poboljšavaju nastanjivanje i preživljavanje probiotika po ulasku u probavni trakt selektivnim poticanjem rasta i metabolizma korisnih skupina bakterija. Najveći izvor prebiotika su namirnice poput kuhanoga krumpira i svježih voćnih sokovi iz bobičastoga voća.

U posljednje se vrijeme intenzivno istražuje utjecaj pojedinih namirnica bogatih biološki aktivnim tvarima, kakve su primjerice polifenoli, na mikrobiotu. Štoviše, smatra se da mikrobiota iskorištava biološki slabo raspoložive polifenole za svoju prehranu (oni, dakle, služe kao prebiotici), a da kao konačni proizvod razgradnje polifenola u crijevima nastaju spojevi koji postaju biološki raspoloživi za ljudski organizam.

Sluznica vaginalnoga trakta biva naseljena različitim sojevima bakterija i različitom brojnošću u pojedinim fazama života žene. Primjena određenih ciljanih probiotičkih kultura izravno na vaginalnu sluznicu ili pak posredno preko gastrointestinalnoga trakta i primjenom ciljanih prebiotika (kao simbiotički pripravci) jedan je od načina kojima se uspostavlja ponovno zdravlje i ravnoteža u području genitalnoga trakta.¹⁶

PROMJENE SASTAVA MIKROBIOTE U POSTMENOPAUI I POSLJEDIČNIM BOLESTIMA/STANJIMA

Postmenopauza je razdoblje koje počinje nakon posljednje menstruacije, a dijeli se na ranu i kasnu (nakon 70. godine života). Dob početka menopauze genski je određena i ne ovisi o tjelesnoj masi, broju porođaja, anovulacijskim ciklusima ili dobi menarhe. Tijekom postmenopauze dolazi do promjene funkcije jajnika u kojima prestaje proces folikulogeneze i proizvodnja estradiola (E2) i progesterona (P4). Mehanizmom negativne povratne sprege zbog izostale funkcije jajnika dolazi do znatnoga porasta gonadotropina (FSH i LH) u cirkulaciji, a gonadotropini, posebno LH, potiču stromu jajnika na proizvodnju androgenih hormona (androstendion). Ukoliko je žena pretiła, u bijelome masnom tkivu (abdominalno masno tkivo) dolazi do aromatizacije, odnosno procesa pretvorbe androstendiona u estron (E1). Za razliku od estradiola koji utječe pozitivno na simptome postmenopauze, visoke koncentracije estrona povezane su s patološkim promjenama endometrija i čestim neurednim krvarenjima. Navedenim primjerima dolazimo do zaključka da je postmenopauza začaran krug hormonske neravnoteže obilježene raznolikom kliničkom slikom.¹⁷

Pretilost. Gotovo 60% žena u postmenopauzi ima prekomjernu tjelesnu masu te povećan odnos opsega struka i bedara, tj. androidnu preraspodjelu masti. Prekomjerna tjelesna masa i pretilost rastući su medicinski i socioekonomski problem modernoga društva s brojnim zdravstvenim posljedicama. Prekomjerna tjelesna masa povećava rizik za nastanak kroničnih i degenerativnih

bolesti, od metaboličkih, kardiovaskularnih i zloćudnih bolesti preko podložnosti infekcijama do više stope smrtnosti. Kako bi se smanjili svi rizici za obolijevanje, ženama u postmenopauzi preporučuje se održavanje tjelesne mase u granicama normale, kao i umjerena konzumacija hrane. Pri tome naglasak poglavito treba staviti na konzumaciju namirnica bogatih biološki aktivnim sastojcima, tzv. funkcionalnih namirnica jer, osim što osiguravaju kalorijsku vrijednost za zadovoljavanje nužnih energetske izvora, dodatno pridonose unosu farmakološki aktivnih tvari koje sinergistički djeluju na održavanje zdravlja organizma.¹⁸

Masno tkivo, osim uloge skladištenja energije ima i brojne endokrine i imunosne funkcije. Ono može utjecati na razvoj inzulinske neosjetljivosti, nastanak metaboličkoga sindroma, a lučenje adipokina (čimbenika stvorenih u masnim stanicama) pridonosi upalnim procesima, pa se i zbog toga pretilost smatra kroničnom upalnom bolešću.

Masno tkivo endokrino je aktivno i proizvodi više od 50% ukupne količine testosterona u organizmu, kao i brojne druge hormone. Jedan od najvažnijih hormona masnoga tkiva jest leptin koji šalje signale hipotalamusu o količini masnoga tkiva, smanjuje osjećaj gladi, povišuje potrošnju energije i regulira kontrolu hipofize. U pretilih žena dolazi do leptinske rezistencije i unatoč njegovoj povišenoj koncentraciji on gubi pozitivne učinke, a masno se tkivo loše preraspodjeljuje.

Pretilost i mikrobiota. U razvoju pretilosti znatnu ulogu ima crijevna mikrobiota, koja obavlja važne metaboličke funkcije u probavi, apsorpciji i metabolizmu hranjivih tvari, pa se u liječenju pretilosti (uz farmakološke i kirurške pristupe), sve više stavlja naglasak na modulaciju crijevne mikrobiote uravnoteženom prehranom i primjenom probiotika i prebiotika. Naime, promjena sastava mikrobiote zbog pretilosti i u posljedičnim bolestima dobro je poznata. Istraživanja su pokazala da se udio bakterija u crijevu mijenja promjenom životnoga stila dok se debljamo, odnosno dok mršavimo¹⁹ te da se u pretilih osoba povećava udio bakterija iz koljena *Firmicutes*, a smanjuje udio onih iz koljena *Bacteroidetes*^{19,20} u crijevima. Nadalje, osim promjena u sastavu dolazi i do smanjenja raznolikosti mikrobiote.²¹ Budući da je spomenuti omjer *Firmicutes* vs. *Bacteroidetes* (tzv. *F/B ratio*) naveden kao potencijalni biobiljeg patoloških promjena²², pojedini su istraživači izučavajući taj omjer došli do stanovitih zaključaka u pretkliničkim životinjskim modelima koji oponašaju stanje menopauze. Tako su Ram i suradnici²³ pratili utjecaj prehrane i estradiola na sastav mikrobiote u ovariektomiranih mišica, a rezultati su pokazali protektivnu ulogu 17 β -estradiola na održavanje tjelesne mase i stabilnog odnosa *Firmicutes* i *Bacteroidetes* u mikrobioti crijeva bez obzira na dijetu bogatu mastima.

Jedna od najpopularnijih namirnica je soja, koju sve više konzumiraju žene zbog visokih količina fitoestrogena koji smanjuju simptome menopauze, ali i zbog straha od uzimanja egzogenih estrogena u obliku hormonskoga nadomjesnog liječenja (HNL) i njihovih

nuspojave.²⁴ Aktivni sastojci u soji su izoflavoni poput genisteina i daidzeina koji se vežu na estrogenske receptore te pojačavaju proizvodnju estrogena, ali dokazana im je antiestrogenska aktivnost na stanicama raka dojke *in vitro* što otvara pitanje mogućnosti prevencije hormonski ovisnoga raka dojke.

Prevenција pretilosti u postmenopauzi probiotičima i/ili prebiotičima? Daidzein, sojin izoflavon se pod utjecajem bakterija u crijevu metabolizira u ekvolu o čijoj koncentraciji i proizvodnji ovisi učinak soje. Istraživanja pokazuju da pozitivan učinak izoflavona korelira s većom mogućnošću stvaranja ekvola u mikrobioti crijeva. Bakterije roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* sudjeluju u metabolizmu izoflavona i nastanku ekvola, a svaka promjena mikrobiote može smanjiti proizvodnju. Najveći je biopotencijal sojinih izoflavona u žena u čijoj mikrobioti dominiraju navedene bakterije. Udio korisnih bakterija može povećati konzumacija prebiotika poput fruktooligosaharida (FOS) koji se mogu naći u repi, radiču, banani i brojnim drugim niskokaloričnim namirnicama. FOS se slabo probavljaju u tankome crijevu te dolaze kao prebiotici u debelo crijevo gdje se metaboliziraju i povoljno utječu na rast dobre mikrobiote.

Osim prebiotičke aktivnosti, FOS su i izvor vrijednih prehrambenih vlakana koja pozitivno utječu na probavu i pomažu u održavanju normalne tjelesne mase. Već 2005. godine u prvom istraživanju na ljudima provedenom na ženama u postmenopauzi, u kojemu su ispitanice primale suplementaciju hrane s hormonski djelujućim tvarima (izoflavonima) i probiotičima (*Bacillus animalis*), odnosno prebiotičima (funkcionalna vlakna), dokazano je da dolazi do promjena u broju i sastavu dominantnih bakterija prisutnih u crijevima.²⁵ Uzimanjem FOS-a s izoflavonima dolazi do dinamičnih promjena u mikrobioti s povišenjem udjela bakterija roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, što ima pozitivan učinak u postmenopauzi. Zbog velike razlike u odgovoru mikrobiote i produkciji ekvola među ženama u postmenopauzi u budućnosti se predviđa individualni pristup i potpuna analiza metabolizma mikrobiote.

Štoviše, traže se daljnji dokazi koji bi mogli potvrditi činjenicu da mikrobiota crijeva može biti validirani biobiljeg za bolesti koje nastaju zbog estrogenske neravnoteže.²⁶

Vulvovaginalna atrofija. Velik broj žena (25–50%) u postmenopauzi iskusi simptome vulvovaginalne atrofije (VVA), kao što su peckanje pri uriniranju, krvarenja poslije odnosa ili osjećaj suhoće. Kako pada razina estrogena dolazi do atrofije vaginalne stijenke koja u postmenopauzi ima tanki sloj mukoze i smanjeno stvara glikogen. Uz manji metabolizam glikogena laktobacili ne stvaraju dovoljno mliječne kiseline te pH rodnice počne rasti prema alkaličnom, što dopušta ulazak brojnim bakterijama koje nasele mikrobiotu.

Analizom mikrobiote u žena reproduktivne dobi, koje nemaju znakove VVA-e mikrobiotu rodnice najvećim dijelom čine laktobacili (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* i *L. jensenii*). Smanjenje broja laktobacila i porast

anaerobnih bakterija (*Anaerococcus sp.*, *Prevotella sp.*, *Peptoniphilus sp.*, *Streptococcus sp.*) dokazano je u mikrobioti žena u postmenopauzi sa simptomima VVA-e.⁷ Ponekad se mikrobiota s prevlašću *Lactobacillus iners* može ponašati patogeno zbog inerolizina, citolizina koji proizvodi ta vrsta bakterije, a takva mikrobiota može imati smanjen zaštitni učinak.¹³ Simptome VVA-e ublažuje primjena estrogena kojom se nastoji postići koncentracija 120–200 pmol/L, koja dokazano smanjuje simptome. Najbolji način primjene estrogena (17 β -estradiola) je lokalno u obliku vaginaleta kako bi se smanjile nuspojave poput nepravilnoga krvarenja.²⁷

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL), također prevenira pojavu VVA, ali njegova primjena ima znatno veću korist u prevenciji kardiovaskularnih bolesti, osteoporoze, osteoartritisa i reumatoidnog artritisa. Istraživanja pokazuju da HNL povećava bogatstvo mikrobiote laktobacilima i time sprječava bakterijske vaginoze. Primjena oralnih probiotika s *L. rhamnosus* GR-1 i *L. reuteri* RC-14 nije pokazala utjecaj na smanjenje VVA-e, ali je pokazala veći stupanj čistoće vaginalnih obrisaka u bolesnica koje su uzimale terapiju.⁸

Osteoporoza. Osteoporoza je sustavna bolest kostiju obilježena smanjenom gustoćom i poremećenom građom koštanoga tkiva zbog čega kost postaje lomljiva. Smatra se jednom od najozbiljnijih posljedica postmenopauze, jer duboko narušava zdravlje i dovodi do nemoći.

Više od polovine žena u postmenopauzi iskusi frakturu povezanu s osteoporozom. Primarno osteoporoza nastaje zbog manjka estrogena, a receptori za estrogene nalaze se u osteoblastima i osteoklastima čija ravnoteža i metabolizam utječu na koštanu građu. Pri manjku estrogena povećana je resorpcija kosti, a najranije se očituje u spužvastotrabekularnim kostima (kralješci). Najraniji i najčešći simptom je kronična bol u leđima zbog kompresivnoga prijeloma.

Uz estrogene, jedan od predloženih regulatora koštane mase je mikrobiota u crijevima (MC).²⁸ Međuodnos je posredovan imunskim sustavom odgovornim za regulaciju osteoklastogeneze, a dodatno se istražuje metabolizam kalcija i serotonina sintetiziranoga u crijevima. Istraživanja na miševima pokazala su da primjena probiotika s kulturom *Lactobacillus reuteri* može smanjiti gubitak gustoće kostiju pri manjku estrogena tj. u miševa kojima je prethodno učinjena ovariektomija. *Lactobacillus reuteri* jedna su od brojnih korisnih vrsta laktobacila u našem probavnomu sustavu, koji nikad

nemaju patogen učinak. Produciraju antimikrobne tvari poput reuterina i molekula koje imaju anti-TNF aktivnost *in vitro*. Zbog svoje pozitivne biološke aktivnosti smatra se da *L. reuteri* sudjeluje u modulaciji crijevne mikrobiote i sustavnoga upalnog odgovora suprimirajući tako gubitak koštanoga tkiva u osteoporozi.²⁹

Švedski autori predložili su uspostavu novoga multidisciplinarnog, transdisciplinarnog i interdisciplinarnog istraživačkog područja nazvanoga osteomikrobiologija (engl. *osteo-microbiology*), koji bi omogućio bolje povezivanje interdisciplinarnih područja iz fiziologije koštanoga sustava, gastroenterologije, imunologije i mikrobiologije.³⁰ Inicijativa je započela, ostaje pratiti daljnji razvoj te ideje i pokušati istraživanjima pridonijeti razvoju toga zanimljivog područja.

ZAKLJUČAK

Postavlja se pitanje može li cijevna mikrobiota biti potencijalno novi terapijski pristup i meta u razvoju novih inovativnih pristupa za liječenje pretilosti i srodnih metaboličkih bolesti u postmenopauzi. Neki su autori pokazali da intervencije u promjeni sastava mikrobiote mogu ublažiti bolesti i stanja povezana s promjenama koje nastupaju tijekom razdoblja menopauze i u postmenopauzi. Riječ je o mehanizmu međudjelovanja koji uz crijevnu i ostalu mikrobiotu, uključuje i vanjske čimbenike, posebno hranu, primjenu probiotika i prebiotika, ali i primjenu hormonskoga nadomjesnog liječenja (HNL).

U svakom slučaju, može se zaključiti da je suplementacija i redovita konzumacija probiotika, prebiotika i simbiotika kao metoda reguliranja homeostaze crijevnoga ekosustava poželjna, jer pokazuje blagotvorne učinke na zdravlje žena u postmenopauzi.

Ponajprije se to odnosi na uspostavljanje i održavanje normalne tjelesne mase, ali i na poboljšanje brojnih rizičnih parametara koji se pojavljuju tijekom postmenopauze (primjerice pretilost, narušena ravnoteža mikrobiote rodnice i vulvovaginalna atrofija, održavanje ravnoteže u metabolizmu kosti – povoljni utjecaj na osteoblaste i osteoklaste), što upućuje na mogućnost primjene i tih čimbenika prilikom liječenja bolesti i stanja u postmenopauzi.

Zahvala: Autori preglednoga rada članovi su projekta MINUTE for IBD i zahvaljuju Hrvatskoj zakladi za znanost na potpori projektu broj 5467.

Nastavak na sljedećoj stranici

Roles and changes of microbiota during postmenopause

Donatella Verbanac¹, Mihaela Perić¹, Mario Matijašić¹, Marina Panek¹, Tomislav Meštrović², Dunja Leskovar¹, Ivana Kraljević³, Dunja Rogić³, Ana Kunović³, Darija Vranešić³, Željko Krznarić³, Hana Čipčić Paljetak¹

¹Center of Excellence for Reproductive and Regenerative Medicine, Center for Translational and Clinical Research, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

²Department of Biomedical Sciences, University Centre Varaždin, Varaždin, Croatia

³University Hospital Center Zagreb, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

SUMMARY Microbiota is a community of microorganisms on or within the human body with a protective, structural and metabolic role. Changes of microbiota during postmenopause are an interesting and novel way to look at the issue. It has been shown that the composition and variety of intestinal microorganisms are associated with estrogen metabolism patterns that can predict the risk of breast cancer in postmenopausal women; hence the risk for women whose intestinal bacteria are more effective in estrogen processing is lower. Moreover, intestinal microbiota plays a significant role in the development of postmenopausal obesity and osteoporosis, while disrupted vaginal microbiota can lead to the development of vulvovaginal atrophy. The use of probiotics, prebiotics and symbiotics to regulate intestinal ecosystem's homeostasis and other therapeutic approaches that target intestinal microbiota could have a beneficial effect on postmenopausal women's health.

KEY WORDS microbiota; obesity; post-menopause; prebiotics; probiotics

LITERATURA

1. Meštrović T. Leveling the Human Microbiota Playing Field: A Rederivation of Gut Bacteria to Human Cells Ratio in Physiological Conditions and in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Aug;22(8):E27.
2. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May 12;473(7346):174–80.
3. Gershon MD. The second brain: The Scientific Basis of Gut Instinct and a Groundbreaking New Understanding of Nervous Disorders of the Stomach and Intestine. New York, NY: Harper Collins Publishers; 1998.
4. Sanders ME. Impact of probiotics on colonizing microbiota of the gut. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Nov; 45 Suppl:S115–9.
5. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*. 2014 Dec 24;7(1):17–44.
6. Biagi E, Candela M, Fairweather-Tait S, et al. Aging of the human metaorganism: the microbial counterpart. *Age (Dordr)*. 2012 Feb;34(1):247–67.
7. Petrova MI, van den Broek M, Balzarini J, et al. Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2013 Sep;37(5):762–92.
8. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014 May;21(5):450–8.
9. Perić M, Čipčić Paljetak H, et al. Obesity, microbiota and immunomodulation. *Croat J Infect*. 2011 Mar;31(1):49–58.
10. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014 Oct;14(10):667–85.
11. Matijašić M, Meštrović T, Perić M, et al. Modulating Composition and Metabolic Activity of the Gut Microbiota in IBD Patients. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*; 2016 Apr 19;17(4):578.
12. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, et al. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut*. 2013 Jan;62(1):146–58.
13. Reid G, Younes JA, Van der Mei HC, et al. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Microbiol*. 2011 Jan;9(1):27–38.
14. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016 Mar;22(3):250–3.
15. Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014 Sep;20(9):509–18.
16. de Vrese M. Health benefits of probiotics and prebiotics in women. *Menopause Int*. 2009 Mar;15(1):35–40.
17. Šimunić V. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
18. Verbanac D. Biologically active ingredients from food with anti-obesity properties. *Zbornik radova sa znanstvenog simpozija „Debljina – javnozdravstveni problem i medicinski izazov“*. Rijeka; 2014;133–50.
19. Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho-Filho MA, Saad MJ. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Mar;53(2):139–44.
20. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar;87(3):534–8.
21. Greenblum S, Turnbaugh PJ, Borenstein E. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jan 10;109(2):594–9.
22. Sanz Y, Olivares M, Moya-Pérez Á, Agostoni C. Understanding the role of gut microbiome in metabolic disease risk. *Pediatr Res*. 2015 Jan;77(1–2):236–44.
23. Ram P, Nagyal MK, Gao X, et al. Estradiol and Diet Alter the Gut Microbiome in Female Mice. *LBT-096*. Endocrine Society's 97th Annual Meeting and Expo. San Diego; 2015.
24. Poluzzi E, Piccinni C, Raschi E, et al. Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective. *Curr Med Chem*. 2014;21(4):417–36.
25. Clavel T, Fallani M, Lepage P, et al. Isoflavones and functional foods alter the dominant intestinal microbiota in postmenopausal women. *J Nutr*. 2005 Dec;135(12):2786–92.
26. Chen KL, Madak-Erdogan Z. Estrogen and Microbiota Crosstalk: Should We Pay Attention? *Trends Endocrinol Metab*. 2016 Nov;27(11):752–5.
27. Keil K. Urogenital atrophy: diagnosis, sequelae, and management. *Curr Womens Health Rep*. 2002 Aug;2(4):305–11.
28. Sjögren K, Engdahl C, Henning P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner Res*. 2012 Jun;27(6):1357–67.
29. Britton RA, Irwin R, Quach D, et al. Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. *J Cell Physiol*. 2014 Nov;229(11):1822–30.
30. Ohlsson C, Sjögren K. Effects of the gut microbiota on bone mass. *Trends Endocrinol Metab*. 2015 Feb;26(2):69–74.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Doc. dr. sc. Donatella Verbanac, dipl. inž.

Centar za translacijska i klinička istraživanja Hrvatskoga znanstvenog centra izvrsnosti za reproduktivnu i regenerativnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Šalata 2, 10000 Zagreb

E-mail: donatella.verbanac@mef.hr

Telefon: +385 1 4566 972