

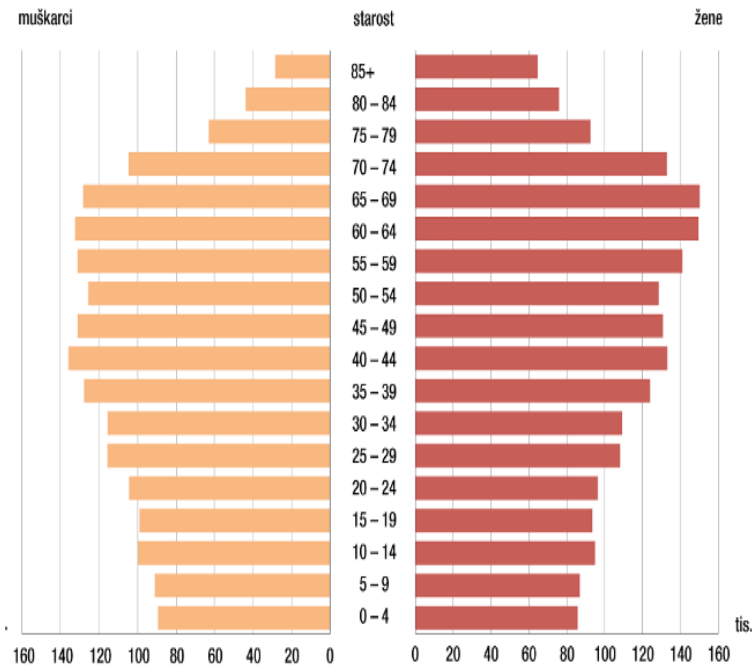
# Estrobolom njegova uloga i važnost tijekom hormonske tranzicije i menopauze

---

Ulla Marton

# Epidemiologija / statistika

1. STANOVNIŠTVO REPUBLIKE HRVATSKE PREMA SPOLU I STAROSTI, PROCJENA SREDINOM 2023.



- SAD – oko 1.3 million godišnje ulazi u menopauzu, 6.000 dnevno globalno 50 mil. godišnje
- 3.3 mjeseca po godini živimo dulje od naših ženskih predaka (baka)
- 40% godina života Q provedu u menopauzi, u prosjeku 30 godina, 1/3 životnog vijeka u menopauzi
- 1990., na svjetskoj razini 467 mil., u menopauzi s projekcijama 2030., u svijetu biti 1.2 milijardi u menopauzi
- 2021., 26% ženske populacije na svjetskoj razini
- Prema podacima EUROSTATA i DZS RH 2021 god., udio Q u RH 2.0 mil prema spolnoj distribuciji 51,5% žena od ukupnog stanovništva, životni vijek 79,6 god
- US Preventive Services Task Force. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Caughey AB, Chelmow D, Coker TR, Davis EM, Donahue KE, Jaén CR, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Pbert L, Ruiz JM, Stevermer J, Wong JB. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2022 Nov 01;328(17):1740-1746. [https://www.wikidoc.org/index.php/Menopause\\_epidemiology\\_and\\_demographics](https://www.wikidoc.org/index.php/Menopause_epidemiology_and_demographics)
- [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(08\)00265-X/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(08)00265-X/fulltext)
- <https://dzs.gov.hr/vijesti/medjunarodni-dan-zena/1449>
- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>

# Kako priča započinje ?

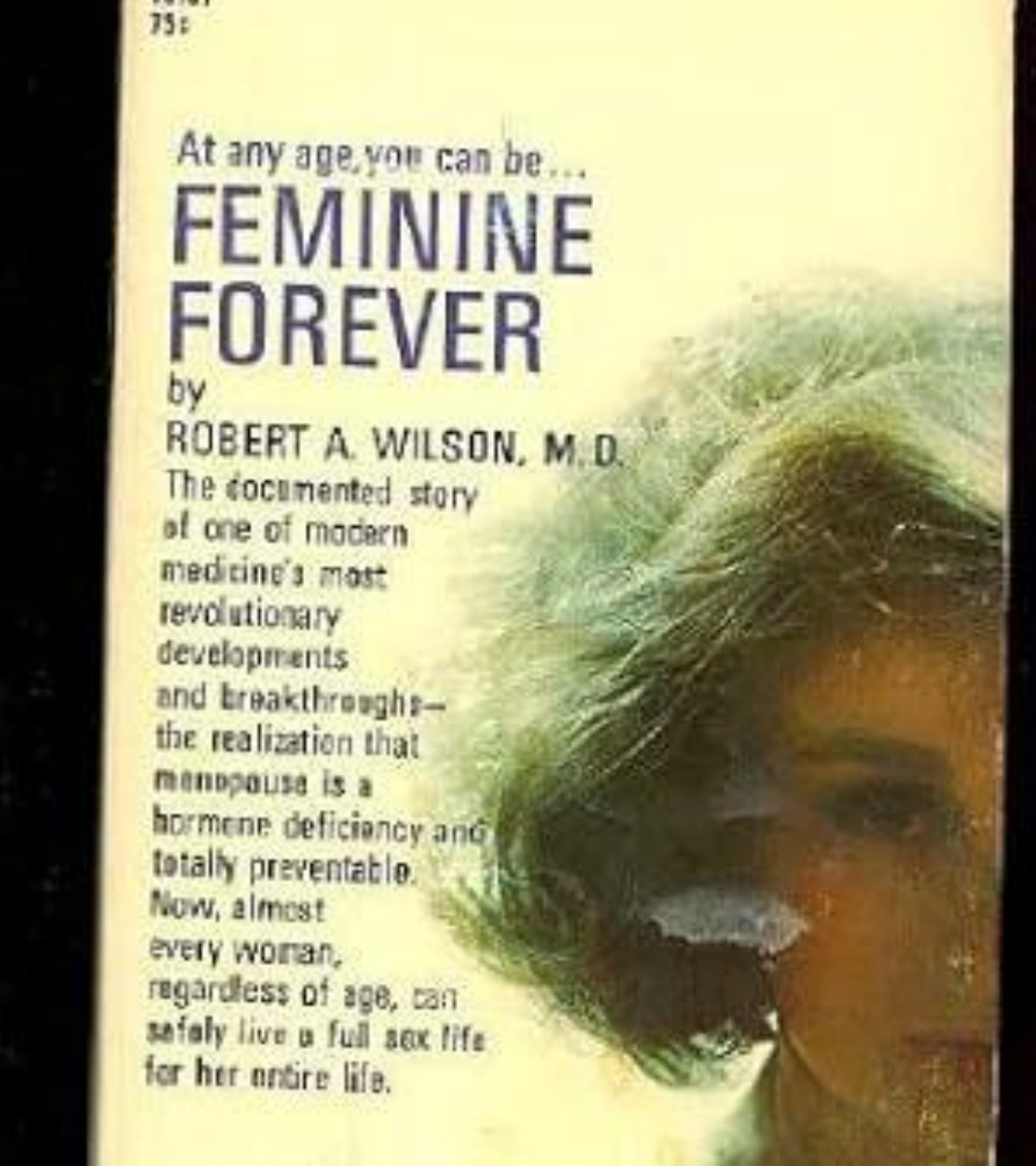
1968; 01.01.; Robert Wilson u knjizi "Feminine Forever" definira hormonsku tranziciju kao bolest „as an estrogen deficiency disease requiring treatment”

1981, WHO izdaje jasne smjernice i definicije koje obuhvaćaju problematiku i prihvaćaju Wilsonov koncept klimakteričnog sindroma i bolest koju definira estrogenska deficijencija

World Health Organization.

Research on the menopause: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 8 to 12] Geneva: World Health Organization 1980.

At any age, you can be ...  
**FEMININE  
FOREVER**  
by  
ROBERT A. WILSON, M.D.  
The documented story  
of one of modern  
medicine's most  
revolutionary  
developments  
and breakthroughs—  
the realization that  
menopause is a  
hormone deficiency and  
totally preventable.  
Now, almost  
every woman,  
regardless of age, can  
safely live a full sex life  
for her entire life.



# STRAW +10 - 2011.

## executive summary: stages of reproductive aging workshop

Promišljanja žene:

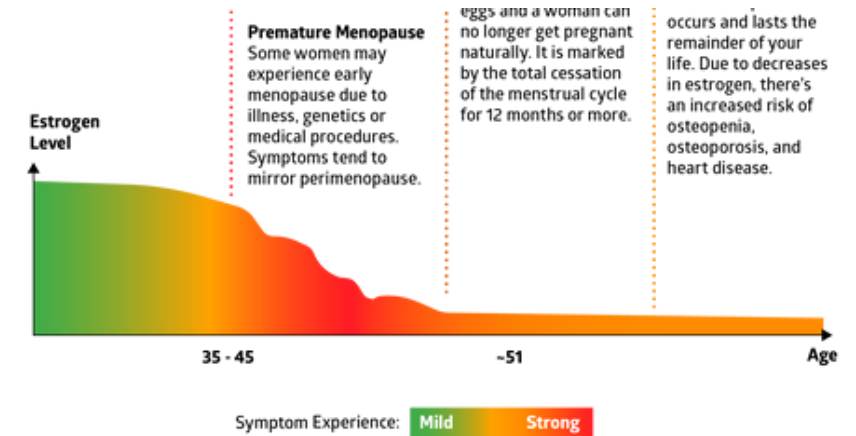
POI,

jatrogena menopauza,

žene u postupcima MAR-a low responder- i

(FSH, E2, AMH, AFC, klinička ocjena objektivnog i subjektivnog statusa žene)

Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW)  
Soules, Michael R. et al. Fertility and Sterility, Volume 76, Issue 5,  
874 - 878



| STAGES                      |                             | -5       | -4       | -3b                              | -3a               | -2                            | -1         | +1a+1b        | +1c        | +2 |
|-----------------------------|-----------------------------|----------|----------|----------------------------------|-------------------|-------------------------------|------------|---------------|------------|----|
| TERMINOLOGY                 | PREMENOPAUSE (REPRODUCTIVE) |          |          |                                  |                   | MENOPAUSAL TRANSITION         |            | POSTMENOPAUSE |            |    |
|                             | EARLY                       | PEAK     | LATE     |                                  | EARLY             | LATE                          | EARLY      | LATE          |            |    |
|                             |                             |          |          |                                  |                   | PERIMENOPAUSE                 |            |               |            |    |
| PRINCIPAL CRITERIA          | variable to regular*        | regular* | regular* | subtle changes in flow or length | variable length ‡ | 60 or more days of amenorrhea |            |               |            |    |
| Menstrual cycles            |                             |          |          |                                  |                   |                               |            |               |            |    |
| SUPPORTIVE CRITERIA         |                             |          |          |                                  |                   |                               |            |               |            |    |
| Endocrine                   | FSH                         |          |          | low                              | variable*         | variable*†                    | >25 IU/L † | variable †    | stabilizes |    |
|                             | AMH                         |          |          | low                              | low               | low                           | low        | low           | very low   |    |
|                             | Inhibin B                   |          |          |                                  | low               | low                           | low        | low           | very low   |    |
|                             | Antral Follicle             |          |          | low                              | low               | low                           | low        | very low      | very low   |    |
| DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS |                             |          |          |                                  |                   |                               |            |               |            |    |
| Vasomotor                   |                             |          |          |                                  |                   |                               |            | most          |            |    |

# Ekonomska, socijalna, zdravstvena slika menopauze

EMAS: 07.09. menopause & working day / 18.10 menopause day

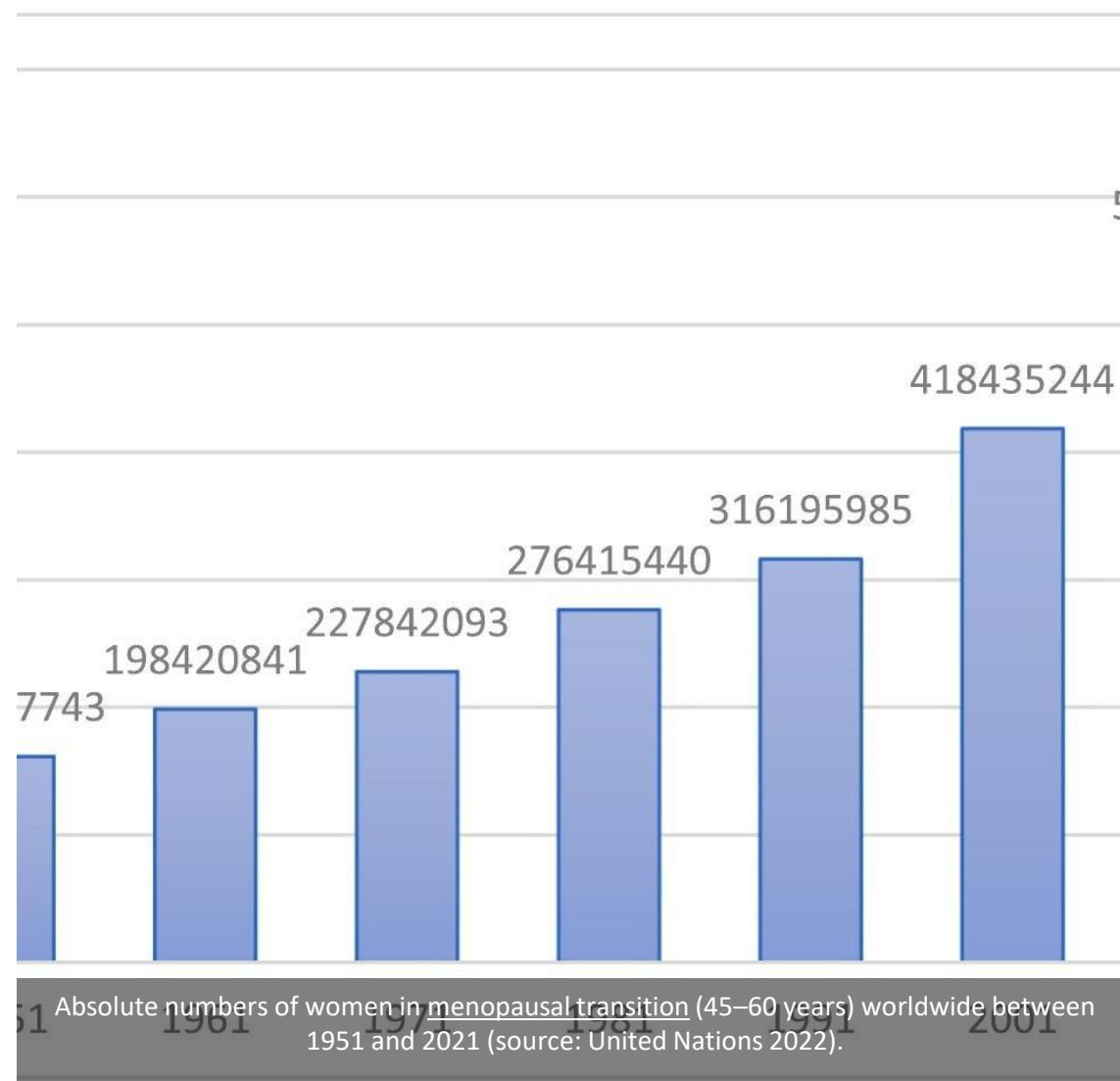
<https://emas-online.org/menopause-in-the-workplace/>

1996., Hill predvidio dramatičan porast i globalizaciju problema

K. Hill The demography of menopause Maturitas, 23 (1996), pp. 113-127

Osvrt regionalne problematike 2014;

Balić, M. Rizvanović, M. Cizek-Sajko, A. Balić Age at natural menopause in refugee and domicile women who lived in Tuzla Canton in Bosnia and Herzegovina during and after the war Menopause, 21 (2014), pp. 721-725,



## Priča o Rokselandi odnosno Hürrem

- Medijana ulaska u menopauzu u EU 50-53 god
  - Sjeverna Amerika 50-51 god
  - Južna Amerika 44-53 god
  - Azija 42-49 god
- 
- Razdoblje reproduktivnog starenja / biološkog starenja
  - Promjena kvalitete oocita dovodi i do niza kliničkih slika, propadanje teka stanica, potom granuloza stanica, gubitak dinamike MC-a (skraćeno, produljenje dinamike MC-a)
  - Visцерално masno tkivo – hormonski organ stvaranje estrogena preko androgenih prekursora, aromataza aromatizacija T i A → estrogen

# Menopauzalna tranzicija

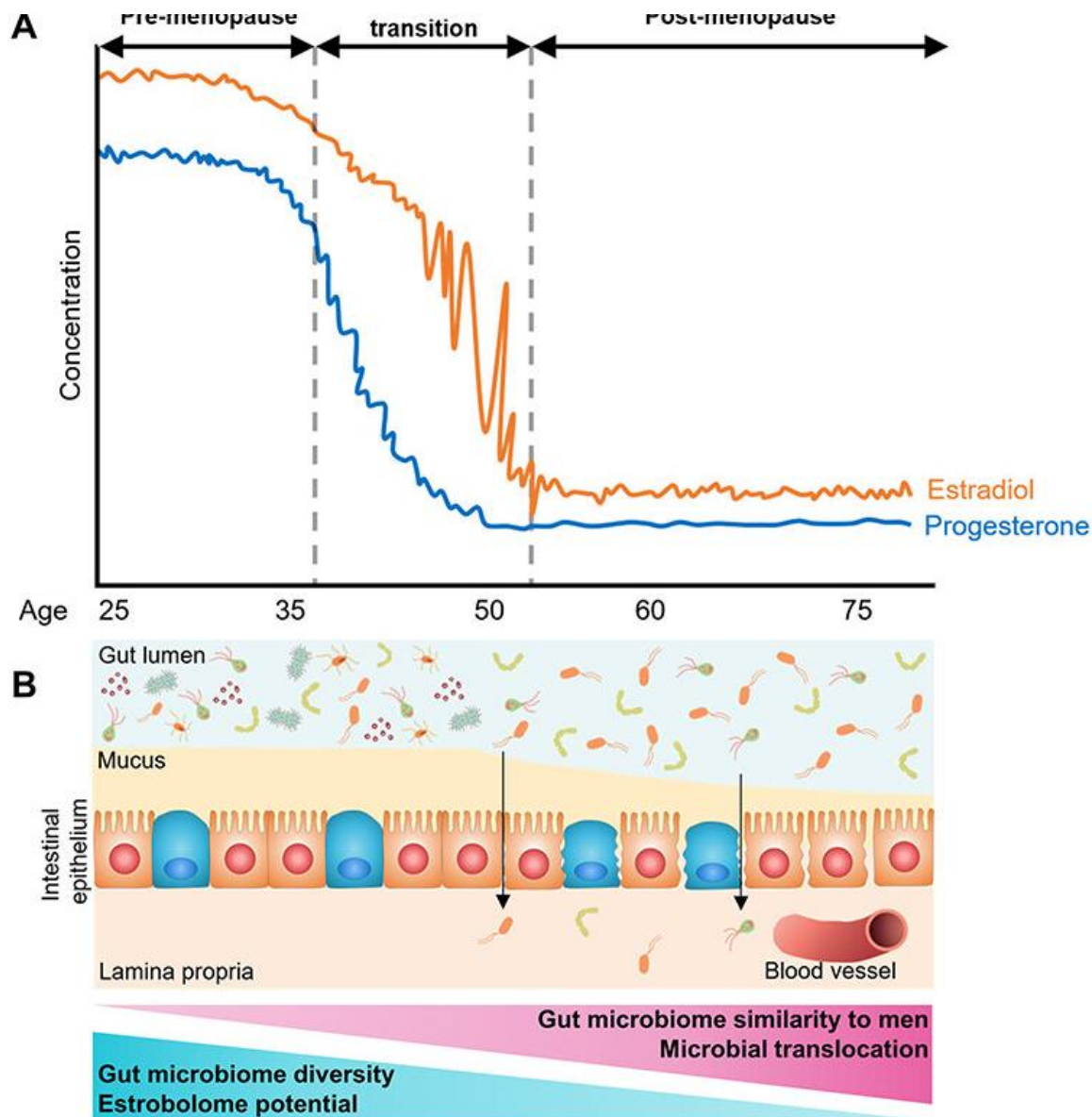
- Prosječni prirast tijekom menopauzalne tranzicije je 2,1 kg
- Depozicija visceralnog masnog tkiva ↔ debljina visceralnog tipa
- Porast incidencije za DM, metabolički sindrom i kardiovaskularne rizike
- Porast subkutanog masnog tkiva 32% i visceralne mast 44%
- Porast visceralne masti ↔ IR, hipertenzijom i hiperlipidemijom
- Konverzija androgena u ne oponirajući estrogen ↔ endometralna hiperplazija, karcinom endometrija

# Steroidna ekspresija u perimenopauzi menopauzi

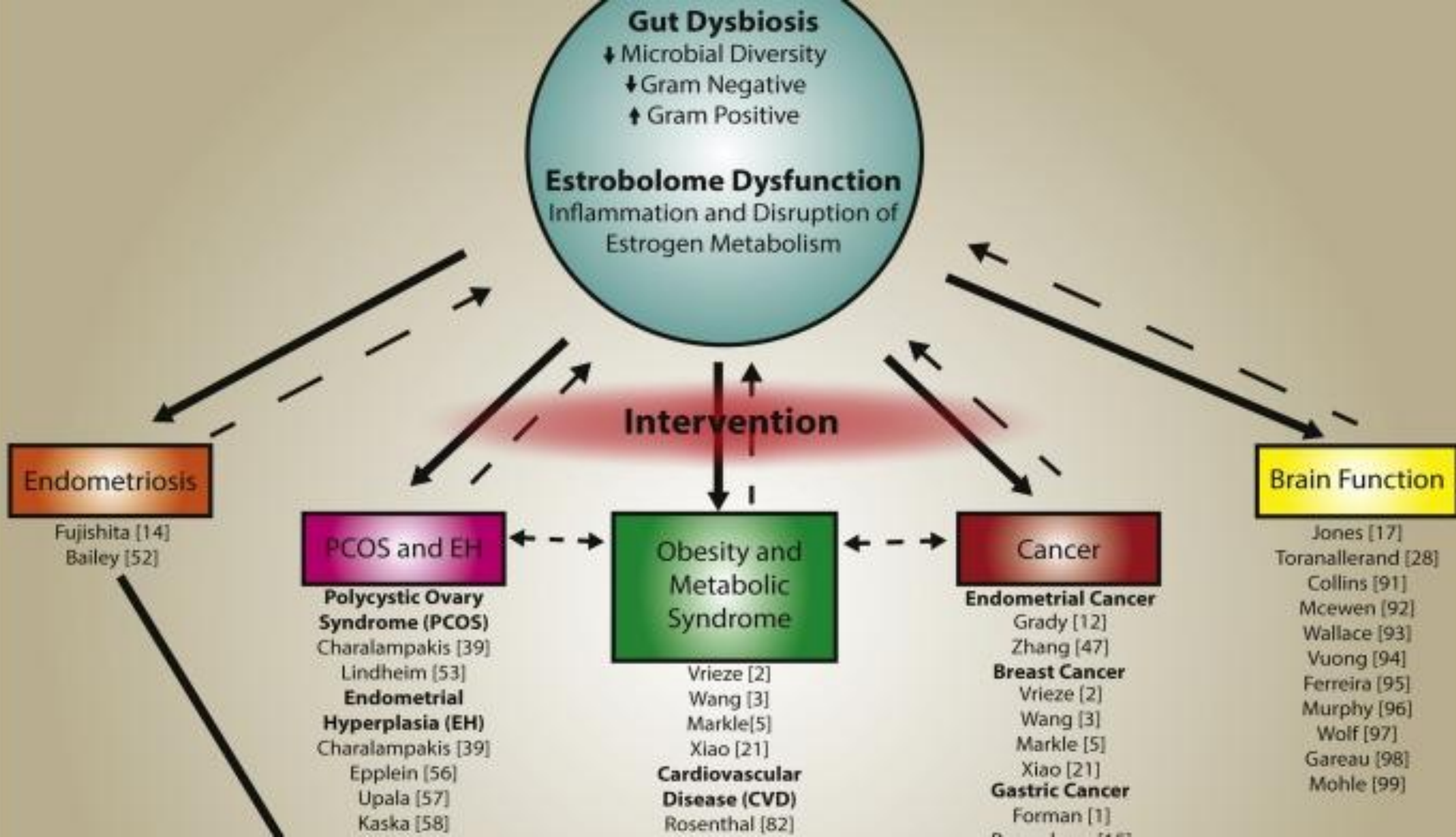
- Crijeva – mikrobiota u odnosu broj humanih stanica i broj stanica crijevnog mikrobioma 1:1
- Odnos genske raznolikosti crijevnog mikrobioma i humanog genoma > 100:1
- 9% urogenitalni sustav / 29% GI udio humanog mikrobioma
- Direktna korelacija s dobi, egzogenim čimbenicima, stilom i načinom života, prehranbenim navikama,
- Direktni utjecaj na niz zdravstvenih stanja i bolesti s kolorektalni karcinom, karcinom dojke, pretilost, IR, DM; metabolički sy., kardiovaskulane bolesti, IBS, SIBO, pretilost, neurofiziološke promjene ponašanja – depresija, dermatološke konzekvence

# Hormonski aktivni organ

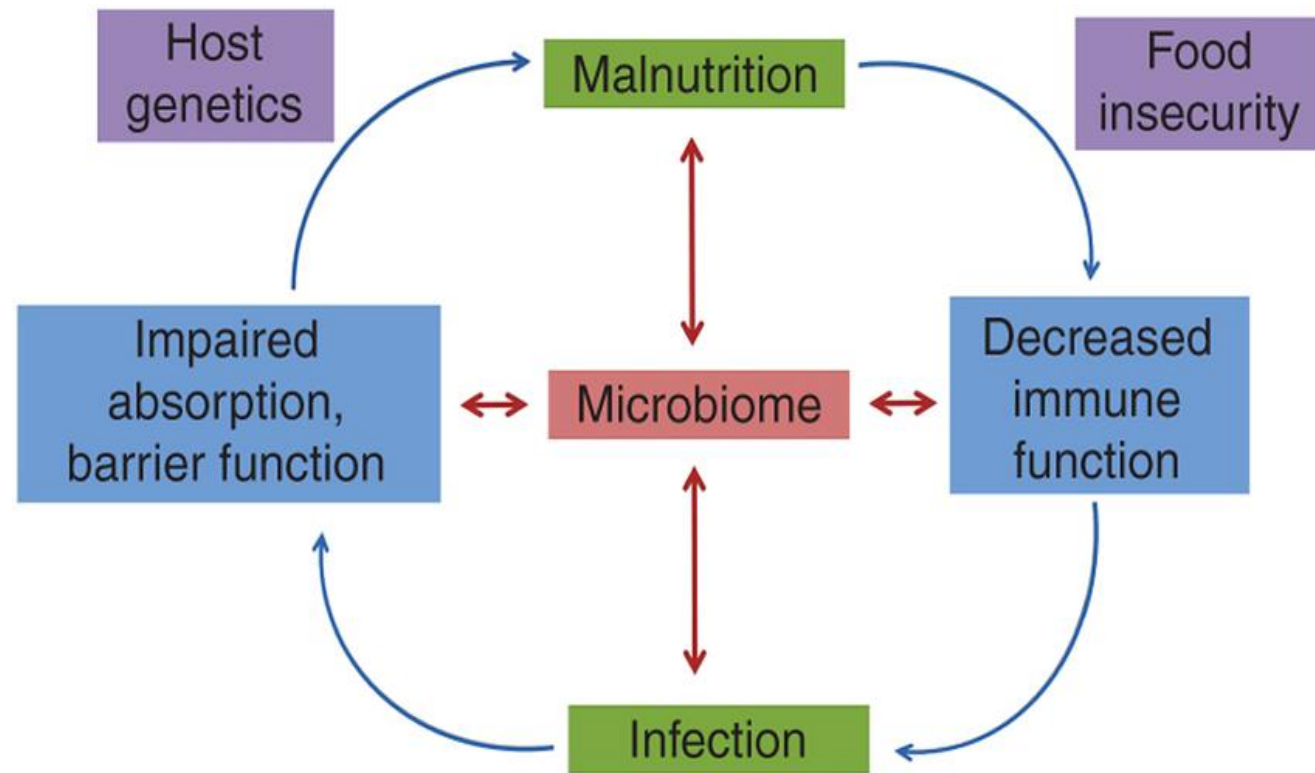
- Crijevna mikrobiota djeluje na cjelovito zdravlje ne samo putem aktivnosti metabolita, već i ulaskom metabolita i mikroorganizama u sistemsku cirkulaciju kao posljedica disrupcije gastrointestinalne barijere (mukosa, epitelne barijere i makrofaga)
- Crijevni mikrobiom (sojevi: Bacteroides, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria)
- Promjena odnosa u omjeru F/B, Firmicutes/Bacteroides korelacija s homeostazom mikrobiote
- Stabilnost metaboličkog profila - sastavni dio crijevene mikrobiote sudjeluje u crijevnoj homeostazi, uloga masnih kratko lančanih kiselina / butirata MK u crijevnoj homeostazi, ↓pH crijeva, ↑kiselost crijevog sadržaja time uranotežuju sastav crijevne mikrobiote potičući imunološku ravnotežu
- Promjena crijevog mikrobioma gubitak raznolikosti, promjena u F/B odnosu, koji dovodi upalne promjene crijeva i promjene metaboličkog profila, nastajanjem gubitka sveza između stanica i nastajanjem „propusnih crijeva” s posljedičnim izmještanjem bakterija



- ↓ E2 ulaskom u 40., u direktnoj je korelaciji s promjenom mikrobioma  $Q_{\alpha}$ , gubitak divergencije → uniformnost sojeva cijevnog mikrobioma
- Dvosmjerni odnos između crijevne raznolikosti i hormonskog statusa
- Endogeni E u sistenskoj cirkulaciji prvim prolaskom kroz jetru putem ireverzibilne hidroksilacije i/ili konjugacije glukaronskom kiselinom i/ili sulfatima, navedeni konjugati i sulfati gube biološku aktivnost bivaju izlučeni putem urina i žuči kroz GI sustav

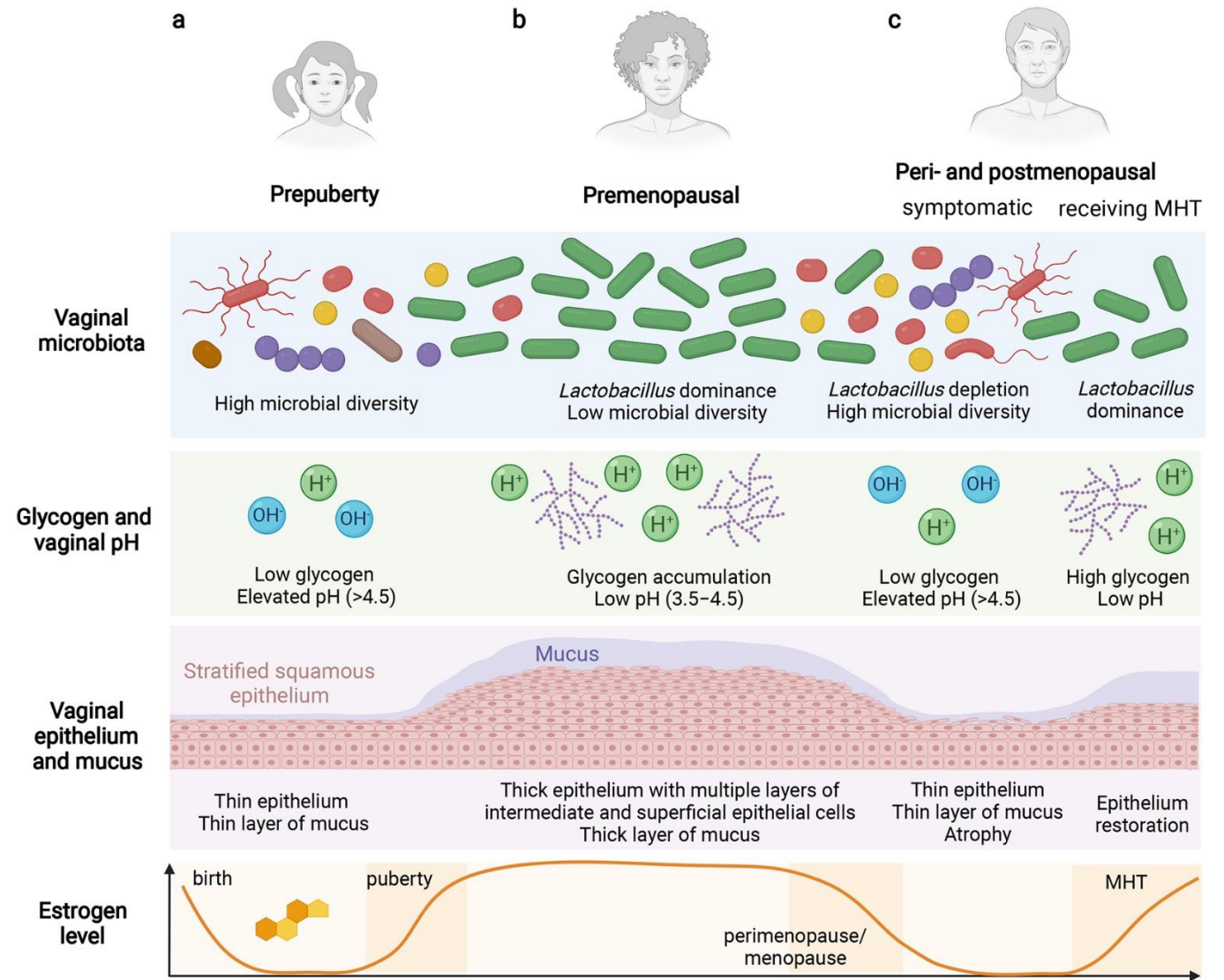


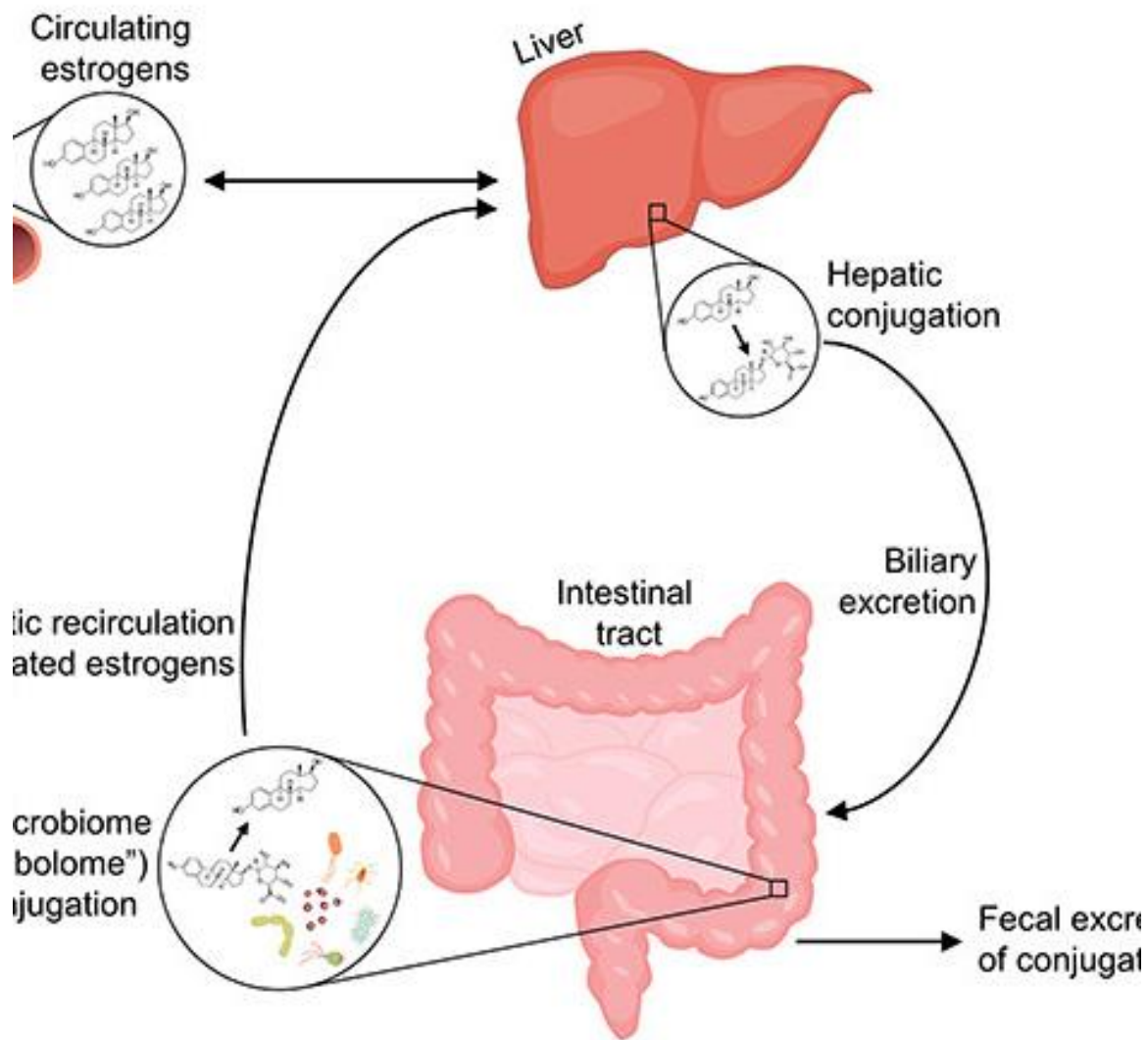
Pojačana permeabilnost, inflamacija ↑okisdativni stres dovode to crijevne disbioze uz promjenu F/B odnosa uz promjenu estrogenskih metaboličkih efekata i promjeni u nastajnju kratko lanačanih masnih kiselina (butritati)



# Poveznica crijevne i vaginalne mikrobiote i njezina uloga

- Recidivirajući kolpitisi
- Recidivirajuće urogenitalne infekcije
- Seksualno zdravlje žena tijekom hormonske tranzicije
- Cjelovito zdravlje žena
- Promjena imunološkog odgovora kao otvorena vrata u tijelo je uloga vagine





Steroidi su eliminirani konjugacijom s glukaronskom kiselinom i/ili sulfatima kako bi formirali mono- ili diglukoronide ili sulfate. Navedeni konjugati su topljivi, a ekskrecija se odvija preko urina ili žuči.

Konjugacija se pojavljuje većinom u jetri, a konjugati gube steroidne aktivnosti, gube svoju biološku aktivnost.

Prilikom GI disbioze promjena odnosa F/B (porastom sojeva firmicutes, smanjenjem sojeva bacteroides) koja dovodi pojačanom lučenju  $\beta$  glucuronidase i sulfataze, enzima koji vraćaju estradiol i estron (ali i druge steroide P4, T) kroz nekonjugiranu - aktivnu formu, onemogućujući njegovo vezanje za SHBG, što dovodi do njegovo vezanja putem receptora na ciljne organe.

Niske vrijednosti SHBG  $\leftrightarrow$  razvoj metaboličkog sindroma

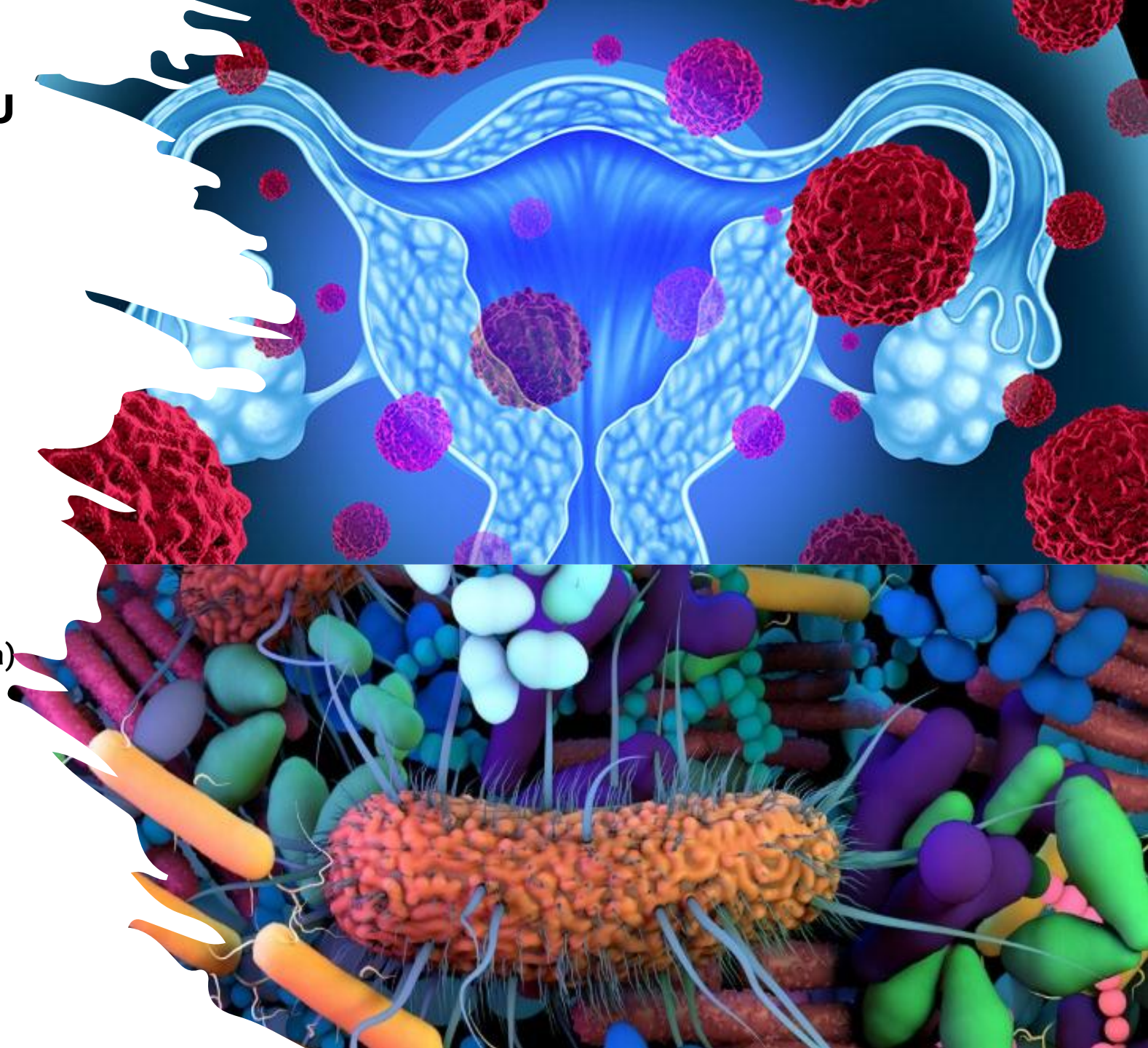
Ervin SM, Li H, Lim L, et al. Gut microbiome-derived  $\beta$ -glucuronidases are components of the estrobolome that reactivate estrogens. *J Biol Chem.* 2019;294(open in a new window)(49(open in a new window)):18586–18599. doi:10.1074/jbc.RA119.010950

Shin J-H, Park Y-H, Sim M, Kim S-A, Joung H, Shin D-M. Serum level of sex steroid hormone is associated with diversity and profiles of human gut microbiome. *Res Microbiol.* 2019;170(open in a new window)(4(open in a new window)):192–201. doi:10.1016/j.resmic.2019.03.003

Peters BA, Lin J, Qi Q, et al. Menopause is associated with an altered gut microbiome and estrobolome with implications for adverse cardiometabolic risk in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *mSystems.* 2022;7(open in a new window)(3(open in a new window)). doi:10.1128/msystems.00273-22

# Estrobolon most između crijeva i hormonalne ravnoteže

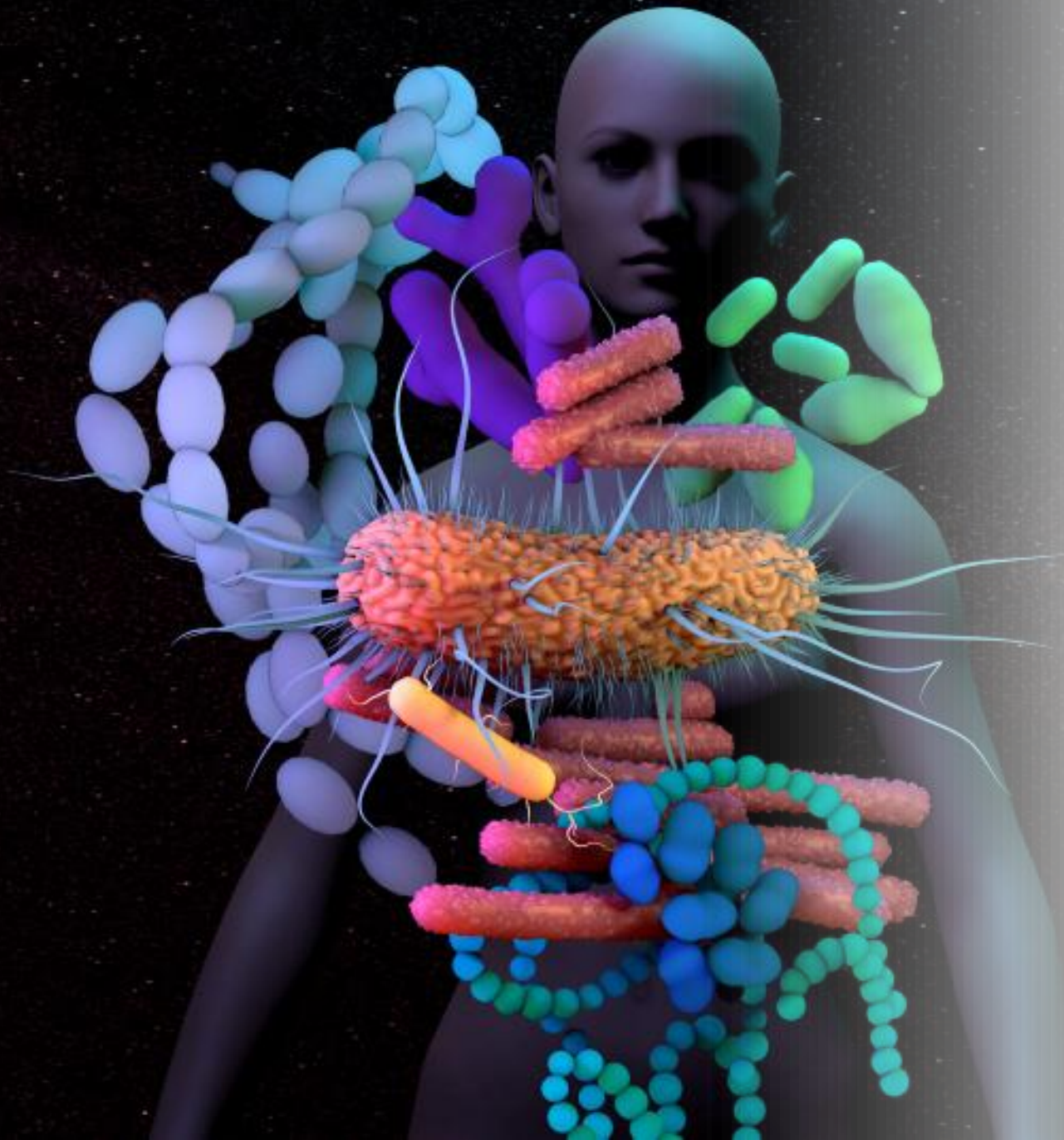
- Estrobolom kolekcija crijevnih bakterija koje sudjeluje u moduliranju i metabolizmu E2
- Povišena vrijednost  $\beta$ glucuronidase povezuje se sa
- PMS
- **Pretilosti**
- **Metabolički sindrom**
- **Estrogen ovisni karcinom (dojka, endometrija)**
- Endometrioza
- Infertilitet
- **Promjena raspoloženja**
- **KVB**
- **Osteoporoza**
- **Ulazak u menopauzu ?**



# Crijevni / peritonealni mikrobiom

- Imunološki odgovor
- Endokrinološki organ
- Estrobolom





# Testobolon

- Promjena raznolikosti crijevne mikrobiote u žena s hiperandrogenemijom, gubitak divergencije – sličnost  $Q_x$  mikrobiote s muškom mikrobiotom
- $\uparrow$  clostridium scindens  $\leftrightarrow$  dovodi crijevne produkcije T u crijevima

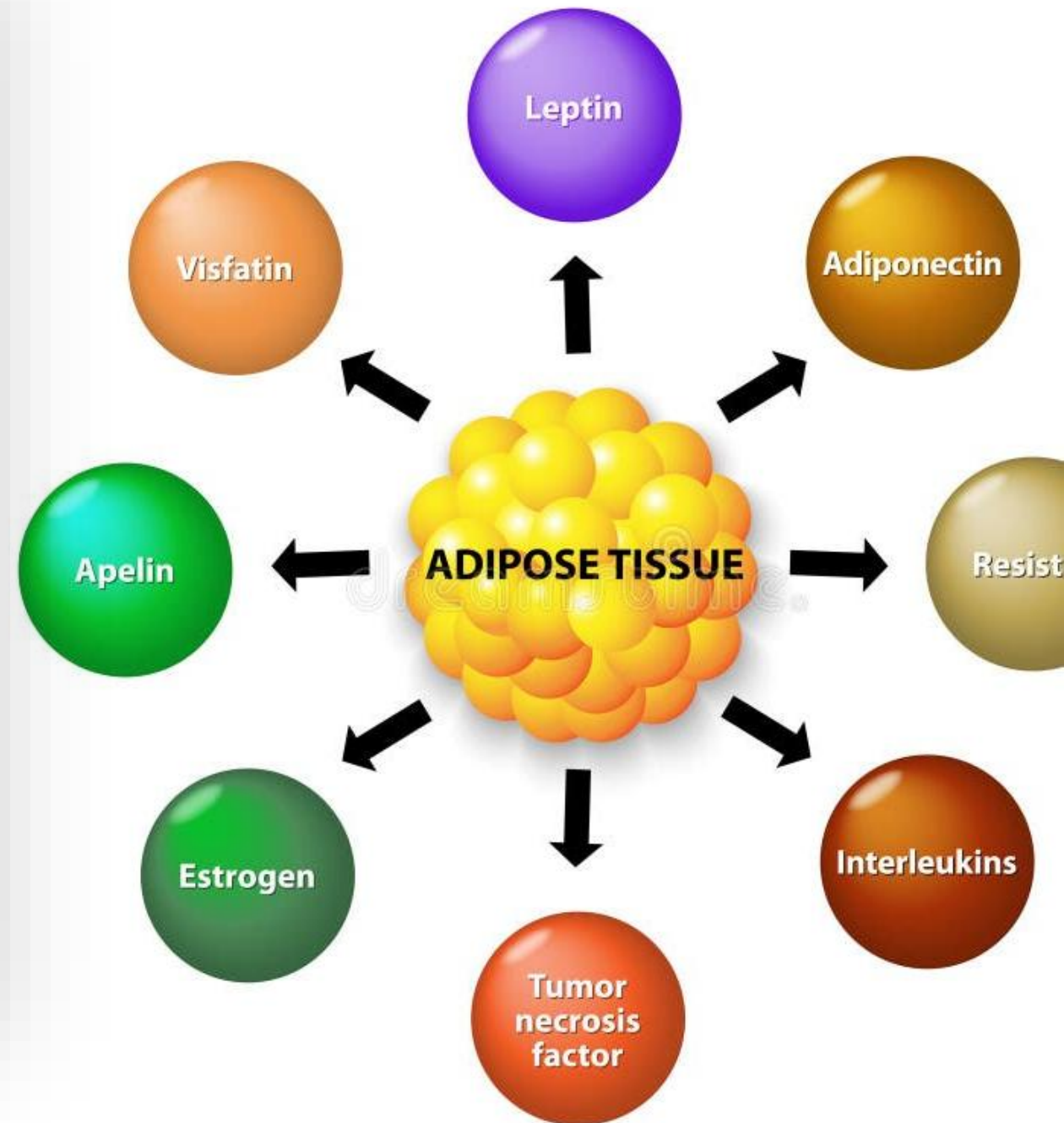


# Bakteriofagi

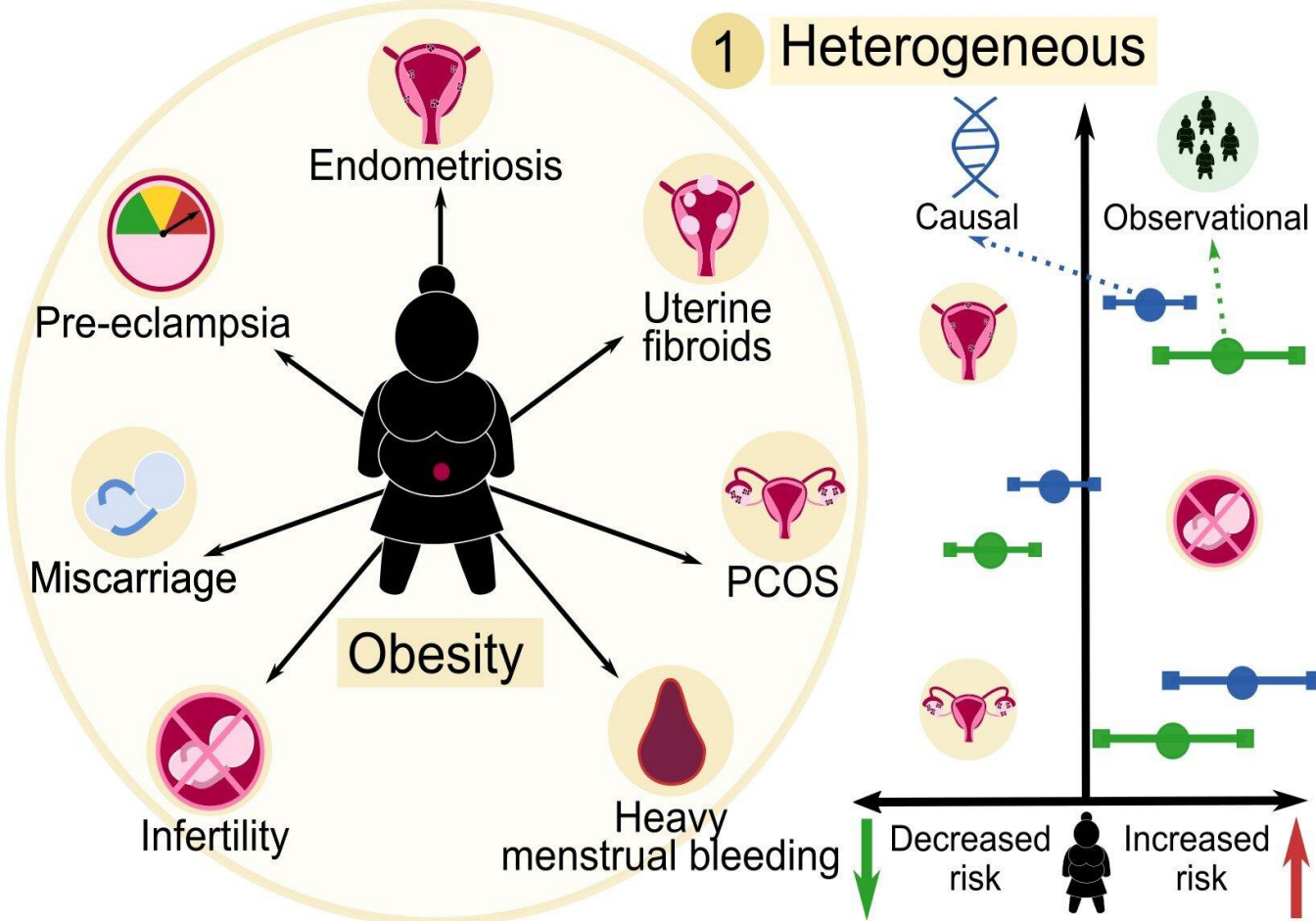
- Ljudska crijeva sadrže 10/15 faga, broj bakterija 10 x manji 10/14
- Fagi prisutni u crijevima translokacijom često dospjevaju u peritonealnu šupljinu,
- Osim u crijevima, brojne metagenomske analize ukazale su na izraženu prisutnost bakteriofaga u mikrobioti pluća, vagine, kože i usne šupljine
- U crijevima - ključna ulogu u oblikovanju sastava mikrobioma, poticanju bakterijske raznolikosti i olakšavanju horizontalnog prijenosa

# Endokrinološke neregularnosti

- Visceralna debljina prekomjerna sekrecija peptidnih hormona iz adipocita (adipokini) koji za posljedicu imaju regulaciju unosa, hrane, potošnji energije, koagulacijske mehanizme, angoigenezu, fibrinolize, oštećenja endotela krvnih žila i subkliničke upale, promjene inzulina, metabolizma glukoze i lipida, porast debljine ima za posljedicu metaboličko endokrinološku ulogu nastajanje hiperandrogenemije
- Pretilost  $\uparrow$  hiperandrogenemiju  $\leftrightarrow$  hirsutizam,
- $\downarrow\downarrow$  SHBG u pretilih žena, posljedica povišene razine slobodnog androgena što dovodi do hiperandrogenemije, konverzija u estron
- $\uparrow$  opioidnog sistema, porast  $\beta$  endorfina potiče sekreciju inzulina iz  $\beta$  stanica pankreasa  $\leftrightarrow$  hiperinzulinemija uz hiperandrogenemiju
- Promjene metabolita crijevne mikrobiote, promjene estroboloma
- Promejna hormonskog statusa u porasta E2 bez biološkog oponeta  $\uparrow$  i subkliničke upale za posljedicu ima i porasta mioma, endometralnog polipa

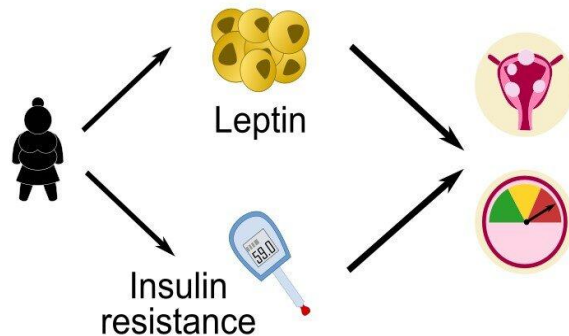


## 1 Heterogeneous

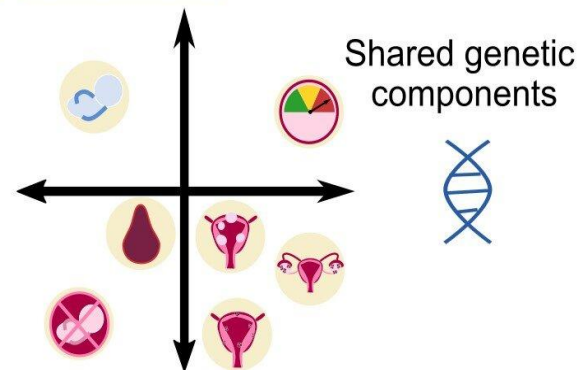


- ↑incidencija mioma (estrogenska ekspozicija, adipociti – estrogenski rezervoar bez oponeta)
- Neregularna i obilna krvarenja (kao posljedica hormonske neregulanosti, promjene endotela, mehaničke promjene arhitekture uterusa)
- Hiperplazija endometrija/endometralni polip
- Endometralni karcinom

## 2 Mediated



## 3 Cluster



# Hormonska tranzicija – estrobolom

- Pitanje terapijskih mogućnosti uvođenja hormonske terapije u osoba s kompromitiranim koagulacijskim mehanizmima
- Pitanje kirurške intervencije, cijeljenje rana, porast kardiovaskularnih incidenata
- **Emocionalne** deprivacije GABA receptori, utjecaj derivata T i samog T
- Hiperinzulinemija
- ↑morbiditet kardiovaskularni incidenti

# Kardiovaskulane bolesti

- E2 pozitivan učinak na endotel krvnih žila, na razinu prostaciklina, tromboksana i NO, na agregaciju trc, potiču vazodilataciju s posljedičnim ↓ krvni tlak, vaskularnog otpora. Djeluju povoljno i na čimbenike koagulacije i fibrinolizu, povećavajući koagulabilnost krvi i razine fibrinogena, faktora VII, VIII i X.
- Povoljan učinak na kolesterol i lipoproteine, ↓ kolesterola, osobito LDL (low-density lipoprotein) kolesterola, ↑ razine HDL (high-density lipoprotein) kolesterola i triglicerida
- Sastav crijevnog mikrobioma uz produkciju metabolita izravni učinak na KVB
- Proizvodnja equola ↔ metbolit, produkt fitoestrogena postiže bolji volumen arterija, uz održavanje endotelne barijere
- ↓ estrogena promjena crijevne mikrobiote, ↓ β glukorodinaze promjena, produkcije u produkciji kratkolančanih MK s izravnim učinkom na metabolizmu lipida

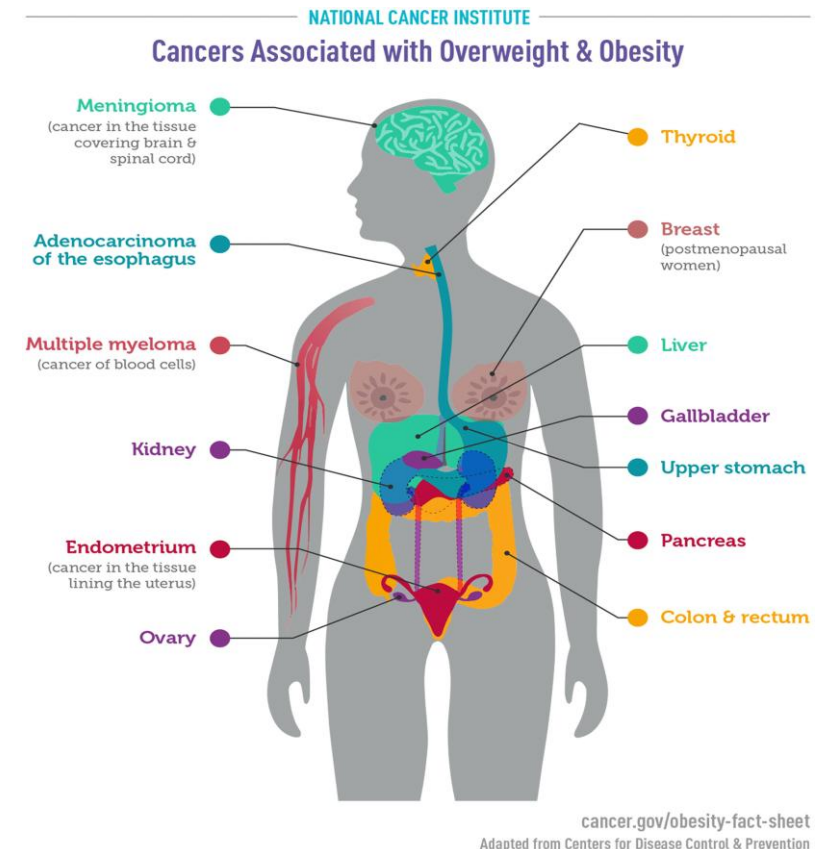
# Onkološke pojavnosti u Q u korelaciji s hiperestrogenizmom

## Posljedica hiperestrogemije E2

- Dojka
- Jajnik
- Endometrij

## Posljedica ostalih kancerogenih induktora

- Mengiom
- Adenokarcinom ezofagusa
- Multipli mijelom
- Karcinom bubrega
- Kolorektalni karcinom
- Jetra / žučnjak
- Gušterača, želudac



Intl J Gynecology & Obste, Volume: 160, Issue: S1, Pages: 35-49, First published: 12 January 2023, DOI: (10.1002/ijgo.14549)

Management of obesity across women's life course: FIGO Best Practice Advice

# Ginekološke komplikacije

- Inkontinencija (socijalna/emocionalna deprivacija, objektivnost situacije, kirurške komplikacije)
- Metaboličke promjene / posljedični komorbiditeti
- Ginekološki karcinom (endometrij, dojka, jajnik)
- Post operativne komplikacije
- Kasniji ulazak u menopauzu

# MENOPAUSE



Cjelovito zdravlje Q

- Vit D 1000 ij – trajno (800-2000 ij dnevno)
- Ca 500-1200mg
- Mg 320-420 mg
- Zn 8mg
- Proteini 0,8-1,5 g/kg 50-70 g / dan (sarkopenija)
- Omega 3 MK
- Vit C 75mg
- Vit K 90-120 mcg
- B kompleks (folna kisleina 400 mcg, B6,B12)
- Prebiotici- probiotici – estrobolom; održavanje crijevne i vaginalne mikrobiote
- Vlakna fructooligosahardi (FOS)



# Crijevni mikrobiom – endokrinološki organ učinak na cjelovito zdravlje

- Stabilizacija hormonske / steroidne aktivnosti
- Stabilizacija TT
- Stabilizacija imunološkog odgovora
- Stabilizacija crijevne mikrobiote (učinak metabolita kao okosnica ženskog zdravlja)