

Pro- und Präbiotika: welche Rolle bei Menopause-assoziierten Erkrankungen?

Hintergrund: Ziel der Übersichtsarbeit von Barrea und Kollegen (1) war es, einen Überblick über die postmenopausalen Veränderungen der Mikrobiota und ihre Rolle bei der Pathogenese Menopausen-bedingter Erkrankungen zu geben. Zudem wurde die Evidenz einer Probiotika-Supplementierung als therapeutische Strategie evaluiert.

Das Mikrobiom besteht aus einer Gemeinschaft von Mikroben (Bakterien, Pilzen und Viren), die innerhalb und ausserhalb des menschlichen Körpers leben. Im Darm leben mikrobielle Spezies in einer harmonischen Symbiose mit dem Wirt und tragen dazu bei, die metabolische Fähigkeit zur Fermentierung unverdaulicher Kohlenhydrate zu erhöhen, Vitamine zu produzieren (B2, B12, K und Folsäure), vor Besiedlung durch pathogene Bakterien zu schützen und die Reifung von Immunzellen und deren Funktionen zu unterstützen sowie die Hemmung von Toxinen und Karzinogenen zu fördern. Einerseits beeinflusst der Östrogenspiegel das Darmmikrobiom, umgekehrt gibt es Mikroorganismen und deren Produkte (Östrobolem genannt), welche Östrogen metabolisieren können. In der Leber verstoffwechselt Östrogen kann durch Mikroorganismen wie Bifidobakterium, Clostridium und Lactobacillus spp. wieder von der Glukuronsäure befreit und erneut hormonell aktiv werden. Entsprechend bestimmen die Zusammensetzung und relative Häufigkeit der Darmbakterien die Menge an zirkulierendem Östrogen mit.

Die Menopause wird mit einer Dysbiose in Verbindung gebracht. Diese Veränderungen in der Zusammensetzung des Mikrobioms an verschiedenen Organen (Darm, vaginale und orale Mikrobiota) könnten eine Rolle bei der Entstehung von Krankheiten spielen, die mit der Menopause zusammenhängen (z. B. Osteoporose, Brustkrebs, Endometriumhyperplasie, Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen).

Zusammenfassung

Folgende Evidenz und Überlegungen wurden in den Untersuchungen von Barrea und Kollegen sowie in weiteren

Untersuchungen in Bezug auf folgende Organe und Erkrankungen zusammengetragen:

■ **Knochen:** Die Erhöhung der Permeabilität der Darmmukosa, die bei der Darmdysbiose in der Menopause auftritt, führt zur Aktivierung von Th17-Lymphozyten und zur Freisetzung von TNF- α und RANKL, was letztlich zu einer verstärkten Osteoklastogenese und Knochenresorption führt (2). Mehrere kleine Studien an postmenopausalen Frauen haben durch Gabe unterschiedlicher Formulierungen von Mikroorganismen im Vergleich zu Placebo eine Zunahme der intestinalen Kalziumresorption und Kalziumkonzentration im Blut sowie teilweise eine Zunahme der Knochendichte zeigen können.

■ **Brust:** Die durch Dysbiose entstehende systemische Mikroinflammation steht im Verdacht, das Auftreten von Brustkrebs zu fördern. Die normale Darmmikrobiota synthetisiert kleine Moleküle mit krebshemmender Wirkung wie Indolderivate, Indolpropionsäure und Indoxylsulfat. Die wenigen vorliegenden Daten aus Fallkontrollstudien zeigen einen möglichen protektiven Effekt gegen Brustkrebs durch probiotische Ernährung. Im Tiermodell konnte durch Probiotikagabe eine Verringerung des Tumorzustands und der Tumorgrosse gezeigt werden. Bei Frauen mit Status nach Brustkrebs und nachfolgender antihormoneller Behandlung konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Probiotika zur Verbesserung der Atrophie-Symptome im Urogenitalbereich führt.

■ **Endometrium:** Es scheint einen möglichen Zusammenhang zwischen gewisser dysbiotischer Bakterienbe-



Dr. med. Ursula Gobrecht-Keller
Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Frauenklinik
Universitätsspital Basel

Besprochene Studie:

Barrea L, Verde L, Auremma RS, Vetrani C, Cataldi M, Frias-Toral E, Pugliese G, Camajani E, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G.: Probiotics and Prebiotics: Any role in menopause-related diseases? Curr Nutr Rep. 2023 Mar;12(1):83-97.

siedlung aufgrund des postmenopausal erhöhten vaginalen pH-Wertes und dem Entstehen einer Endometriumhyperplasie zu geben. Die Datenlage bezüglich Probiotikagabe beim Menschen diesbezüglich ist dünn.

■ **Kardiovaskuläre Erkrankungen:** Folgende Mechanismen, welche zur Senkung des postmenopausal kardiovaskulären Risikos beitragen könnten, werden durch Gabe von Probiotika postuliert: Die Senkung der Plasmaspiegel von Zytokinen könnte die systemische Mikroinflammation positiv beeinflussen, die Senkung des Cholesterinspiegels im Plasma (via Gallensäurenmetabolismus) sowie die Verbesserung der Insulinresistenz (via kleinkettige Fettsäuren).

Humane Interventionsstudien mit probiotischer Nahrungsergänzung bei postmenopausalen Frauen haben bereits eine günstige Wirkung auf kardiovaskuläre Risikofaktoren gezeigt. In einer 12-wöchigen randomisierten, plazebokontrollierten Studie wurden 81 kaukasische Frauen mit Adipositas entweder Placebo, einer niedrigen oder einer hohen Dosis eines Probiotikums mit Bifidobacterium und Lactobacillus zugewiesen. Am Ende der Studie verbesserte die hohe Dosis signifikant die endotheliale Dys-



funktion, den systolischen Blutdruck und die Marker für Entzündung (IL-6, TNF- α) und Angiogenese (3).

Fazit der Autoren

Die Autoren zogen daraus folgendes Fazit: Obwohl es bisher nur wenige Belege aus Studien am Menschen gibt, könnte die Einnahme von Probiotika bei Frauen nach der Menopause eine praktikable und sichere Strategie zur Bewältigung der Menopausen-bedingten Erkrankungen darstellen. Insbesondere orale probiotische Formulierungen – vor allem solche, die *Lactobacillus* ssp. *casei*, *helveticus*, *rhamnosus* und *reuteri* enthalten – könnten pleiotrope positive Auswirkungen auf die Gesundheit haben.

Kommentar

Der Grundgedanke hinter der Verwendung von Probiotika ist, dass sie nach oraler Verabreichung den Darm besiedeln, dysbiotische Mikroorganismen ersetzen und die normalen funktionellen Aktivitäten der Darmmikrobiota wiederherstellen könnten. Obwohl dies eine offensichtliche Folge der Probiotikatherapie zu sein scheint, gibt es keine stichhaltigen Beweise dafür, dass dies tat-

sächlich geschieht. Es wurde beobachtet, dass die in Probiotika enthaltenen Mikroorganismen den Darm im Allgemeinen nur vorübergehend und in einer Weise besiedeln, die individuell sehr unterschiedlich ist. Langfristige Persistenz und, was noch wichtiger ist, stabile Veränderungen der ansässigen Darmflora scheinen dagegen nur selten aufzutreten. Die praktische Konsequenz aus diesen Daten ist, dass eine fortgesetzte, langfristige Verabreichung wahrscheinlich erforderlich ist, um die Vorteile einer probiotischen Behandlung zu erhalten. Gemäss der Übersichtsarbeit von Barrea und Kollegen sind somit sicherlich einige Limitationen zu beachten: So wurden in den Studien zu kleine Populationen untersucht oder zu kurze Anwendungsdauern berücksichtigt. Eine weitere Einschränkung ist das Fehlen von mikrobiellen Analysen von Fäkalien, die den Einfluss von probiotischen Bakterien auf die Zusammensetzung der Darmmikrobiota zeigen könnten.

Insgesamt betrachtet – insbesondere hinsichtlich Osteoporose- und kardiovaskulärer Risiken – scheinen Probiotika aber ein interessanter neuer Ansatz zu sein: Es eröffnet sich hier ein weites Feld

möglicher Prävention von Menopausen-bedingten Erkrankungen, zumal Probiotika nebenwirkungsarm und günstig verabreicht werden könnten. Ob eine orale Probiotika-Supplementierung zur Behandlung der Menopausen-bedingter Dysbiose eingesetzt werden sollte, bedarf weiterer Klärung durch gute Studien. ■

Dr. med. Ursula Gobrecht-Keller
E-Mail: ursula.gobrecht@usb.ch
Internet: www.meno-pause.ch

Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel: keine.

Referenzen:

1. Barrea L, Verde L, Auremma RS, Vetrani C, Cataldi M, Frias-Toral E, Pugliese G, Camajani E, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G.: Probiotics and Prebiotics: Any role in menopause-related diseases? *Curr Nutr Rep.* 2023 Mar;12(1):83-97. doi: 10.1007/s13668-023-00462-3. Epub 2023 Feb 7. PMID: 36746877; PMCID: PMC9974675.
2. Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, Vaccaro C, Luo T, Adams J, Darby TM, Weitzmann MN, Mülle JG, Gewirtz AT, Jones RM, Pacifici R.: Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest.* 2016 Jun 1;126(6):2049-2063. doi: 10.1172/JCI86062. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27111232; PMCID: PMC4887186.
3. Szulińska M, Łoniewski I, Skrypnik K, Sobieska M, Korybalska K, Suliburska J, Bogdański P.: Multispecies probiotic supplementation favorably affects vascular function and reduces arterial stiffness in obese postmenopausal women. A 12-week placebo-controlled and randomized clinical study. *Nutrients.* 2018 Nov 5;10(11):1672. doi: 10.3390/nu10111672. PMID: 30400570; PMCID: PMC6265939.