



TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos

IMPACTO DE LA MENOPAUSIA SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS.

Autor: Eva Gloria López García

Noviembre 2024

ANEXO IX

Título del Trabajo: IMPACTO DE LA MENOPAUSIA SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS.

Tutor: Isabel Moreno-Indias

INDICE GENERAL

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	4
INTRODUCCION Y MARCO TEÓRICO.....	5
Definición de Menopausia	6
Síntomas y su Impacto en la Calidad de Vida	6
Envejecimiento y Menopausia.....	7
Cambios en el Sistema Inmune.....	8
Cambios en el Sistema Endocrino.....	8
Menopausia y Enfermedades Cardiovasculares	8
Menopausia y Microbiota Intestinal.....	10
OBJETIVOS DEL TFM	12
DISEÑO, MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	12
Cambios en la Microbiota Intestinal tras la Menopausia	13
Mecanismos por los que la Microbiota interviene en la Menopausia	17
Microbiota Intestinal y Metabolismo de Hormonas Sexuales.....	18
Microbiota Intestinal e Inflamación.....	19
Microbiota Intestinal y Producción de Metabolitos	20
Terapias para Disminuir las Enfermedades Cardiovasculares en la Menopausia con Intervención de la Microbiota	21
Dieta	22
Ejercicio Físico.....	22
Fitoestrógenos	22
Prebióticos	23
Probióticos.....	24
Trasplante de Microbiota Fecal	28
Posibles Mecanismos de Acción	29
FUTURO	31
CONCLUSIONES.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

RESUMEN

La menopausia es una pérdida de función ovárica asociada al envejecimiento y se caracteriza por una disminución de la producción de estrógenos. La menopausia y el envejecimiento se han asociado a obesidad, alteraciones metabólicas e inflamación crónica de bajo grado, lo que favorece el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV). El microbioma intestinal juega un papel muy importante en el mantenimiento de la salud a través de muchos mecanismos como la regulación del sistema inmune y de los niveles de estrógenos entre otros. En este trabajo se ha tratado de recopilar la información existente acerca de los cambios que se producen en la microbiota intestinal tras la menopausia y ver su posible asociación con el desarrollo de ECV, así como revisar las posibles intervenciones basadas en la modulación de la microbiota intestinal para regular las hormonas sexuales, disminuir la inflamación sistémica y prevenir la aparición de ECV. También se ha tratado de dilucidar los posibles mecanismos por los que la microbiota interviene en la menopausia y que podrían convertirla en una diana diagnóstica y terapéutica prometedora para la prevención de ECV en este grupo poblacional. Los estudios sugieren que la menopausia está asociada con una menor diversidad del microbioma intestinal, disminución que también ha sido observada en la obesidad y en el envejecimiento. La relación entre las hormonas sexuales y la microbiota intestinal es bidireccional; pero además, la alteración del sistema inmune que aparece en relación con la disminución de estrógenos podría estar implicada en estos cambios del microbioma intestinal. Los estudios con probióticos aportan resultados positivos y en un futuro podrían tener cabida para la prevención de ECV al actuar sobre el metabolismo de la glucosa, lípidos y algunos marcadores inflamatorios. Se necesitan muestras más grandes y estudios longitudinales para identificar los taxones afectados en la menopausia y desarrollar futuros tratamientos en esta línea.

Palabras clave: menopausia, enfermedades cardiovasculares, microbiota intestinal, probióticos.

ABSTRACT

Menopause is a loss of ovarian function associated with ageing and is characterised by a decrease in oestrogen production. Menopause and ageing have been associated with obesity, metabolic disturbances and chronic low-grade inflammation, which promote the development of cardiovascular disease (CVD). The gut microbiome plays an important role in maintaining health through many mechanisms such as regulating the immune system and oestrogen levels. In this work, we have tried to compile the existing information about the changes that occur in the gut microbiota after menopause and see their possible association with the development of CVD, as well as to review possible interventions based on the modulation of the gut microbiota to regulate sex hormones, reduce systemic inflammation and prevent

the onset of CVD. We have also sought to elucidate the possible mechanisms by which the microbiota is involved in menopause that could make it a promising diagnostic and therapeutic target for preventing CVD in this population group. Studies suggest that menopause is associated with reduced diversity of the gut microbiome, which has also been observed in obesity and ageing. The relationship between sex hormones and the gut microbiota is bidirectional; in addition, the alteration of the immune system that occurs with oestrogen depletion may be implicated in these changes in the gut microbiome. Probiotic studies show positive results and may have a future role in preventing CVD by acting on glucose metabolism, lipids and some inflammatory markers. Larger samples and longitudinal studies are needed to identify the taxa affected in menopause and to develop future treatments along these directions.

Key words: menopause, cardiovascular disease, gut microbiota, probiotic.

INTRODUCCION Y MARCO TEÓRICO

La menopausia es un proceso biológico natural que marca el fin de la vida reproductiva de la mujer y que está caracterizado principalmente por la disminución de los niveles de estrógenos. Este cambio hormonal influye en todas las dimensiones de la mujer, y también se ha relacionado con un cambio en la microbiota intestinal. Otro punto importante, es que también se ha relacionado con un aumento del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, entre ellas, ECV, la primera causa de muerte en la mujer tras la menopausia (Nair et al., 2021; Schreurs et al., 2021).

Esta relación está avalada por estudios clínicos y epidemiológicos que señalan que, a partir de la menopausia, la salud de la mujer empeora debido a esa caída en la producción de hormonas ováricas, así como al envejecimiento. La menopausia y el envejecimiento se asocian a cambios en el tejido adiposo y obesidad. En esta línea, la obesidad tiene unos trastornos metabólicos asociados, como la dislipidemia, la resistencia a la insulina, la hipertensión, la inflamación crónica y la hiperuricemia, todos ellos relacionados con un mayor riesgo de desarrollar ECV. Además, por otro lado, la transición menopaúsica se asocia a una inflamación sistémica crónica y esto a su vez puede acelerar el fallo ovárico. Debido al aumento de la esperanza de vida, un tercio de la vida de la mujer transcurrirá después de la menopausia, periodo con mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas (Jeong & Park, 2022; Y. Li et al., 2021; McCarthy & Raval, 2020).

En los últimos años, se ha generado un interés creciente en el estudio de la microbiota intestinal por su papel clave en la homeostasis del organismo. La microbiota intestinal consigue mantener este equilibrio mediante la producción de metabolitos, regulación de los niveles de estrógenos, del sistema

inmunitario y del metabolismo de lípidos y carbohidratos entre otros muchos mecanismos (Zhao et al., 2019).

Investigaciones recientes han observado que los cambios hormonales que ocurren durante la menopausia también pueden influir en la composición y/o función de la microbiota intestinal, lo que podría tener implicaciones importantes en la aparición de enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Estos hallazgos sugieren que la modulación de la microbiota intestinal podría ser una interesante estrategia terapéutica para la prevención de enfermedades cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas (Schreurs et al., 2021).

Definición de Menopausia

Las definiciones utilizadas para hablar de las últimas etapas de la vida fértil de la mujer a veces son confusas y se solapan con términos como perimenopausia, transición menopáusica y climaterio (Soules et al., 2001). De forma simplificada, la menopausia se divide en perimenopausia y postmenopausia (Pajalić & Raboteg-Šarić, 2020). La perimenopausia, también llamada transición menopáusica, es un periodo comprendido entre la aparición de las primeras alteraciones del ciclo menstrual y el periodo posterior a 12 meses consecutivos de amenorrea sin causas patológicas; por tanto, la fecha de la menopausia (última regla) se establece de forma retrospectiva. La duración de esta transición es variable, dura alrededor de 7 años, aunque algunos autores hablan hasta de 14 años. La edad media de la menopausia se sitúa alrededor de los 50-51 años globalmente (McCarthy & Raval, 2020; Pajalić & Raboteg-Šarić, 2020; Soules et al., 2001; Van Den Beld et al., 2018).

La menopausia es el resultado de la disminución de la producción de estrógenos y de los complejos cambios hormonales que acompañan a la reducción de los folículos ováricos (McCarthy & Raval, 2020). Este proceso puede ocurrir de forma espontánea antes de los 45 años, o como consecuencia de tratamientos médicos o quirúrgicos. Cuando aparece un fallo de la función ovárica antes de los 40 años se habla de menopausia prematura. En estos casos, el riesgo de padecer síndrome metabólico (SM), ECV y osteoporosis es más elevado (Jeong & Park, 2022).

Síntomas y su Impacto en la Calidad de Vida

La perimenopausia es el periodo inicial donde aparecen las primeras fluctuaciones de los niveles de estrógenos dando lugar a ciclos menstruales irregulares como consecuencia de la pérdida gradual de la función ovárica. Durante este periodo pueden aparecer los primeros síntomas que pueden afectar a la calidad de vida de la mujer. Más de la mitad de las mujeres experimentan síntomas climatéricos de diferente intensidad dependiendo de la genética, la educación, la etnia y el entorno sociocultural entre

otros factores. Entre ellos, destacan los síntomas vasomotores, los conocidos sofocos y sudores nocturnos, que tanto deterioran la calidad de vida. Por otro lado, el síndrome genitourinario, que se manifiesta como dolor, sequedad, atrofia vulvovaginal y retención urinaria; y es el responsable del deterioro de la salud sexual y disminución de la libido en la mujer. En cuanto a los síntomas psicológicos, puede aparecer insomnio, ansiedad y depresión. Otros síntomas incluyen dolores articulares y musculares, sequedad cutánea, problemas cognitivos relacionados con alteraciones de la memoria y dificultad de concentración. Además, este periodo de transición se caracteriza por miedo a enfermar, envejecer y perder el atractivo (Pajalić & Raboteg-Šarić, 2020; Santoro et al., 2015).

Además de los síntomas enumerados, no se pueden olvidar los cambios adversos observados en los marcadores de salud cardiovascular y ósea, que según el estudio SWAN, parecen estar más influidos por la menopausia que por la edad (El Khoudary et al., 2019). Así, las enfermedades crónicas que aparecen a partir de la menopausia, como la osteoporosis y las ECV, son las más preocupantes por su impacto en la esperanza de vida de la mujer postmenopáusicas. Estudios han demostrado que estos cambios hormonales dan lugar a alteraciones en el perfil lipídico, resistencia a la insulina y desarrollo de ECV (El Khoudary et al., 2019; Pajalić & Raboteg-Šarić, 2020).

Envejecimiento y Menopausia

El envejecimiento es un proceso natural y complejo que se caracteriza por el declive gradual de todas las funciones fisiológicas a lo largo de la vida adulta, con cambios en los patrones de secreción de las hormonas producidas por el eje hipotalámico-hipofisario y en los sistemas de retroalimentación negativa por parte de las hormonas finales. El envejecimiento también se asocia a un aumento de la inflamación crónica de bajo grado. A su vez, esta inflamación persistente de bajo grado acelera el fallo ovárico (Van Den Beld et al., 2018). Por otro lado, el sistema reproductor femenino envejece mucho antes que los demás sistemas del organismo debido al agotamiento de los ovocitos en el ovario (Soules et al., 2001). Por tanto, la menopausia es una consecuencia del envejecimiento, y su aparición a su vez acelera el proceso de envejecimiento (Gameiro et al., 2010; McCarthy & Raval, 2020). Esta caída hormonal no solo afecta al sistema reproductivo, sino también al sistema inmune y endocrino, que sufren cambios significativos en esta etapa. La menopausia y el envejecimiento están asociados con un incremento de la inflamación crónica de bajo grado y del estrés oxidativo, factores que contribuyen al desarrollo de patologías cardiovasculares (McCarthy & Raval, 2020).

Cambios en el Sistema Inmune

En el proceso de envejecimiento, el sistema inmune experimenta una serie de cambios probablemente asociados con inmunotolerancia, aumento de autoanticuerpos, disminución de la función de las células NK, linfocitos B y T, así como un estado basal de inflamación crónica que conlleva un incremento de la producción de citoquinas proinflamatorias como Interleucina 6 (IL6), factor necrótico tumoral alfa (TNF- α) y radicales libres (Gameiro et al., 2010).

Además, después de la menopausia la mujer experimenta cambios en su sistema inmune atribuibles al cese de la función ovárica. En esta etapa, hay un incremento de marcadores proinflamatorios (IL6, TNF- α), un incremento en la respuesta inmune a estas citoquinas, una disminución de linfocitos CD4 T y B y una disminución de la actividad citotóxica de las células NK. Además, la IL6 se ha visto asociada a enfermedades cardiovasculares (Crandall & Barrett-Connor, 2013; El Khoudary et al., 2019). Por tanto, los cambios observados en el sistema inmune durante la menopausia y el envejecimiento son similares.

Cambios en el Sistema Endocrino

Con la edad, se producen cambios en los patrones de secreción hormonal por parte del eje hipotálamo-hipófisis que suponen un declive de su función. La capacidad de respuesta de los tejidos se ve afectada y también se produce una disminución de la secreción hormonal de las glándulas periféricas. La reserva ovárica va disminuyendo durante la vida reproductiva. Al comienzo de la transición menopáusica los ciclos menstruales se van alargando dando paso a intervalos cada vez más prologados de amenorrea hasta el agotamiento folicular y la última menstruación en torno a los 51 años (Van Den Beld et al., 2018). Al final de este periodo encontramos una disminución de los estrógenos por el cese de la actividad folicular y una elevación de los niveles de LH y FSH. Tras la menopausia, los tejidos periféricos como el tejido adiposo se convierten en los principales productores de estrógenos, derivados de los precursores androgénicos suprarrenales (Peters, Santoro, et al., 2022; Van Den Beld et al., 2018).

Menopausia y Enfermedades Cardiovasculares

Las ECV son la principal causa de muerte en todo el mundo y su riesgo aumenta después de la menopausia (Peirotén et al., 2020). Existen diferencias entre sexos en cuanto a la incidencia de ECV, las mujeres premenopáusicas presentan un menor riesgo de ECV que los hombres de su misma edad. Sin embargo, una vez que las mujeres alcanzan la edad de la menopausia, se produce un incremento de ECV que podría deberse a la reducción de los niveles de estrógenos (Nair et al., 2021). Se ha demostrado que los estrógenos promueven respuestas fisiológicas beneficiosas que favorecen la salud cardiovascular y reducen el riesgo de ECV, como la mejora de la función endotelial, la disminución de la resistencia

vascular, la atenuación de las vías mediadoras proinflamatorias y la disminución del colesterol LDL (Baker et al., 2017). De esta manera, la menopausia se considera un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) específico de la mujer según la *American Heart Association* (El Khoudary et al., 2019).

Se sabe que los estrógenos actúan como un potente factor antiinflamatorio y, por lo tanto, las alteraciones del patrón cíclico de estrógenos circulantes en la transición menopáusica activan respuestas inmunitarias innatas y adaptativas sistémicas (McCarthy & Raval, 2020). La activación repetida de la respuesta inmunitaria puede dar lugar a una inflamación crónica de bajo grado, por lo que la disminución de estrógenos induce un estado proinflamatorio que puede conducir al desarrollo de ECV (McCarthy & Raval, 2020).

Las alteraciones metabólicas que se producen en la menopausia están asociadas tanto con la disminución de hormonas ováricas como con el envejecimiento (Szulińska, Łoniewski, Van Hemert, et al., 2018). Las mujeres tienen un riesgo aumentado de desarrollar FRCV como la dislipidemia, la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial tras la menopausia, lo que provoca cambios metabólicos y vasculares y en último lugar, acelera el desarrollo de ECV. Estos cambios pueden estar relacionados con una función endotelial arterial periférica alterada (Nair et al., 2021). Este cambio en el patrón de las lipoproteínas implica que las mujeres postmenopáusicas tienen el colesterol total (CT), el colesterol LDL y los triglicéridos (TG) más altos, y el colesterol HDL más bajo que las mujeres premenopáusicas. (Crandall & Barrett-Connor, 2013) En el estudio SWAN se vieron cambios desfavorables en el perfil lipídico en el intervalo de un año antes y después del último período menstrual, lo que concuerda con los cambios inducidos por la menopausia. (Crandall & Barrett-Connor, 2013; El Khoudary et al., 2019)

Se podría predecir que los efectos favorables de la terapia hormonal sustitutiva (THS) mejorarían el perfil lipoproteico tras la menopausia y esto llevaría a una disminución del desarrollo de ECV. Sin embargo, la mejoría del perfil lipídico no se tradujo en una disminución de los episodios de cardiopatía coronaria en mujeres posmenopáusicas (Crandall & Barrett-Connor, 2013). De hecho, los estudios *Women's Health Initiative* (WHI) y *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) concluyeron que la THS tenía un efecto perjudicial sobre el riesgo de cardiopatía coronaria en mujeres mayores mientras que en mujeres jóvenes no quedaba claro su efecto (Manson et al., 2013). En modelos animales se ha visto que dosis más bajas de estrógenos alteran menos los niveles de estradiol y mejoran la función cardíaca; mientras que dosis más elevadas, elevan el estrógeno plasmático por encima del nivel fisiológico, lo que tiene un efecto perjudicial a nivel cardiovascular (Oliver-Williams et al., 2019). La vía de administración, la formulación, la edad, los FRCV y el tiempo transcurrido desde la menopausia podrían

ser determinantes para concluir si el uso de TSH tiene resultados favorables o perjudiciales sobre las ECV. Debido a los resultados inconsistentes, la THS no tiene como indicación la prevención de ECV en la actualidad (Crandall & Barrett-Connor, 2013; Cross et al., 2024; El Khoudary et al., 2020; Oliver-Williams et al., 2019).

La inflamación crónica asociada a la disminución de estrógenos podría potenciar la disfunción inmunitaria y metabólica aumentando notablemente el riesgo de ECV tras el inicio de la menopausia. Además, sabemos que la microbiota parece ser capaz de promover las ECV a través de 3 mecanismos que influyen mutuamente entre sí: la inflamación, la disfunción inmunitaria y el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal (Franza et al., 2024).

Menopausia y Microbiota Intestinal

El microbioma humano se considera el mayor órgano del cuerpo humano colonizado por más de 100 billones de microorganismos, de los que más del 90% se encuentran a nivel intestinal. Aunque su composición es estable, su función puede verse influida por diversos factores, como la genética, el modo de parto, la edad, el sexo, la dieta habitual, el ejercicio físico, el índice de masa corporal (IMC), el entorno y tratamientos médicos como antibióticos (Barrea et al., 2023; Schreurs et al., 2021).

El microbioma intestinal se compone de diferentes tipos de microorganismos: bacterias, virus, arqueas, hongos y protozoos, pero lo más estudiado hasta el momento ha sido el bacterioma. Así, la parte bacteriana de la microbiota intestinal está compuesta principalmente por dos filos mayoritarios, *Bacteroidetes* (ahora conocido como *Bacteroidota*) y *Firmicutes* (ahora nombrado como *Bacillota*), que suponen más del 90 % de las especies, seguido de *Actinobacteria* (*Actinomycetota*), *Proteobacteria* (*Pseudomonadota*), *Fusobacteria* (*Fusobacteriota*) y *Verrucomicrobia* (*Verrucomicrobiota*) en menor proporción (Arahal David R & Romalde Jesús L, 2022).

La diversidad de la microbiota intestinal se asocia a salud, mientras que una reducción de la misma, lo que se conoce como disbiosis, puede estar asociada a enfermedad (Baker et al., 2017). La disbiosis se refiere a un desequilibrio entre especies bacterianas comensales y patógenas, lo que puede influir en el desarrollo de enfermedades inflamatorias y metabólicas, obesidad y cáncer (Schreurs et al., 2021).

La microbiota intestinal desempeña un papel importante en el mantenimiento de la barrera intestinal, compitiendo con los microorganismos patógenos y contribuyendo a la homeostasis inmunitaria. También se encarga de numerosas funciones como la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y la síntesis de vitaminas (Sánchez et al., 2017; Shin et al., 2019). Se ha demostrado que la

microbiota intestinal es capaz de funcionar como órgano endocrino mediante la producción y metabolización de numerosas sustancias químicas, por lo que su impacto se extiende a otras partes del organismo y no se limita al intestino (Baker et al., 2017). La importancia de la diversidad del microbioma intestinal radica en que a mayor diversidad de bacterias, mayor abundancia de enzimas capaces de sintetizar metabolitos importantes como el butirato, que contribuyen a la homeostasis intestinal y a la salud (Baker et al., 2017).

A pesar de los avances de la ciencia de la microbiota, no se sabe con certeza si los cambios en la microbiota intestinal pueden causar enfermedades metabólicas o si son sólo una consecuencia. Algunos estudios en ratones libres de gérmenes sugieren la causalidad, sugiriendo que el microbioma intestinal podría ser el agente causal del SM y aterosclerosis entre otras enfermedades (Peters, Santoro, et al., 2022). Por ejemplo, se ha demostrado que un microbioma intestinal menos diverso y una mayor translocación microbiana debida a la ovariectomía (OVX) induce la pérdida de masa ósea en ratones (Peters, Santoro, et al., 2022). También se ha demostrado que el trasplante de microbiota fecal (TMF) puede inducir modificaciones en la microbiota del huésped receptor, asociadas a un deterioro o a una mejora de la salud metabólica, dependiendo del fenotipo del donante (Cross et al., 2024).

Se ha observado que el microbioma intestinal cambia a lo largo de la vida (Da Silva et al., 2022). Los mayores cambios se producen en los primeros años de vida tras la introducción de la alimentación complementaria, en este momento la diversidad del microbioma intestinal aumenta de forma extraordinaria. Al inicio de la pubertad, las hormonas sexuales empiezan a influir en la composición y función del microbioma explicando la diferencia de género entre los microbiomas de hombres y mujeres como se ha comprobado en modelos animales. Durante la edad adulta el microbioma permanece estable observándose una mayor diversidad en mujeres que en hombres. Sin embargo, en la adultez tardía y coincidiendo con el envejecimiento, la diversidad del microbioma empieza a disminuir pudiendo dar lugar a disbiosis y aparición de enfermedades. Numerosos factores pueden alterar la estabilidad del microbioma a lo largo del tiempo, por ejemplo, la dieta y los antibióticos. Además, tras la menopausia, las mujeres tienen menor diversidad que los hombres de la misma edad, lo que contrasta con la etapa premenopáusica donde la mujer tiene una mayor diversidad que el hombre. Poco se ha estudiado sobre la influencia de la menopausia en el microbioma intestinal, pero podría estar relacionada con la disminución de estrógenos asociada a esta etapa. Por esta razón, es necesario mejorar la comprensión de las diferentes etapas de la vida femenina, especialmente en la menopausia, para mediante el uso del

microbioma como estrategia terapéutica, poder disminuir el riesgo de enfermedad y aumentar la calidad de vida de la mujer (Da Silva et al., 2022; Peters, Santoro, et al., 2022).

OBJETIVOS DEL TFM

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de la literatura científica sobre los cambios producidos en la microbiota intestinal durante la perimenopausia, su relación con el incremento de las enfermedades cardiovasculares que acontece tras la menopausia y si la modulación de la microbiota intestinal durante esta etapa mediante el uso de probióticos, prebióticos u otras estrategias basadas en la microbiota tiene algún impacto en la aparición y/o curso de las ECV.

DISEÑO, MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño y metodología está basado en una revisión de la literatura científica a través de una búsqueda bibliográfica en inglés en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus y Medline Plus. No ha habido restricción de fechas ya que los estudios relacionados con la microbiota intestinal son limitados y se han desarrollado en los últimos 20 años en su mayoría. Se ha tratado de identificar los artículos más relevantes combinando los siguientes términos: *“menopause”*, *“ageing”*, *“cardiovascular risk”*, *“cardiovascular disease”*, *“intestinal gut”*, *“gut microbiota”*, *“gut microbiota modulation”*, *“probiotics”*, *“prebiotics”* y *“fecal microbiota transplant”*. Se han encontrado más de 200 artículos. Sin embargo, de los artículos revisados, no se han considerado aquellos que no estaban relacionados con el propósito de este trabajo. Se han descartado todos aquellos que hacían referencia al estudio de las diferencias de la microbiota entre hombres y mujeres, microbiota vaginal, microbiota y alteraciones del metabolismo óseo en la menopausia, cambios de la microbiota en el síndrome de ovarios poliquísticos o cambios en relación con los síntomas climatéricos. Se han seleccionado artículos que analizan las diferencias entre la microbiota de la mujer premenopáusica y postmenopáusica, 6 estudios observacionales que se centran en estos cambios y algunas revisiones. Por otro lado, se han seleccionado 8 ensayos clínicos que analizan el efecto de los probióticos sobre la salud cardiovascular en mujeres postmenopáusicas a través de la modulación de la microbiota intestinal y algunas revisiones, así como otros artículos relacionados. Esta búsqueda se ha complementado con la búsqueda posterior a mano de referencias bibliográficas relevantes de los artículos seleccionados previamente.

RESULTADOS

Tras la selección de los materiales más relevantes se han incluido 47 artículos que abordan el tema de estudio: menopausia y envejecimiento, cambios en la microbiota intestinal con la menopausia y su

asociación al aumento del riesgo cardiovascular durante este periodo, así como estrategias de modulación de la microbiota intestinal para la disminución del riesgo cardiovascular en la mujer en la menopausia.

Cambios en la Microbiota Intestinal tras la Menopausia

Siendo la menopausia una pérdida de función relacionada con la edad, el envejecimiento es sin duda un factor de confusión a la hora de examinar la asociación entre cambios del microbioma intestinal y menopausia. No obstante, hay estudios que han demostrado la existencia de un vínculo entre la pérdida de hormonas sexuales femeninas asociada a la menopausia y la microbiota intestinal en la mujer al comparar con hombres del mismo grupo de edad (Cross et al., 2024; Peters, Lin, et al., 2022). Los factores relacionados con el estilo de vida como la dieta, también influyen en la diversidad microbiana modulando aún más los perfiles microbianos de cada sexo (Franza et al., 2024).

La mayoría de los estudios observacionales revisados describen cambios en la proporción del controvertido índice *Firmicutes/Bacteroidetes* en la microbiota intestinal de la mujer al llegar a la menopausia, así como cambios a nivel de género y especie. De momento, los resultados no son consistentes y se necesitan más estudios para establecer patrones específicos (Tabla 1).

Santos-Marcos *et. al* observaron un aumento de la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes*, así como un aumento de *Roseburia* y de *Lachnospira*, y una disminución de las bacterias productoras de AGCCs como *Prevotella*, *Ruminococcus* y *Parabacteroides* en mujeres postmenopáusicas. Estas observaciones podrían explicar el aumento de la incidencia de ECV después de la menopausia al disminuir la actividad sacarolítica del microbioma intestinal. Este mismo estudio mostró que el metabolismo del propanoato y del butanoato estaba más elevado en mujeres premenopáusicas, lo que sugiere una mayor producción de AGCCs probablemente asociada a propiedades antiinflamatorias. Así mismo, este estudio encontró niveles más bajos de IL6, marcador proinflamatorio, en el grupo de mujeres premenopáusicas, lo que concuerda con lo anterior (Santos-Marcos et al., 2018).

Por su parte, Zhao *et. al* también encontraron alteraciones en el cociente *Firmicutes/Bacteroidetes*, pero a diferencia del anterior, observaron una disminución de los filos *Firmicutes* y *Proteobacteria* y de los géneros *Faecalibacterium*, *Alistipes*, *Eubacterium* y *Roseburia*, así como un aumento de *Bacteroidetes* y *Verrucomicrobia* a nivel de filo y de *Bacteroides*, *Staphylococcus* y *Tolomonas* a nivel de género en mujeres postmenopáusicas. Estos datos contradictorios entre ambos estudios podrían deberse a diversos factores como dieta, localización geográfica y metodología del estudio. Otro factor a tener en cuenta es el IMC de las participantes. Se sabe que la obesidad también influye en la composición de la microbiota intestinal y en este caso el grupo de Santos-Marcos tiene un

mayor IMC que el de Zhao (Peters, Santoro, et al., 2022). El aumento de *Tolumonas* tuvo una correlación negativa con la densidad ósea. En ratones, el tolueno producido por esta bacteria, se ha visto que puede reducir la densidad ósea y producir osteoporosis, que es otra de las enfermedades a prevenir en la menopausia junto con las ECV por su gran impacto sobre la salud de la mujer. En cuanto a la función, se observó que el microbioma intestinal tras la menopausia participaba más en los procesos de glucólisis y biosíntesis de cisteína, dando lugar a un mayor aprovechamiento de la energía y a un aumento de la homocisteína que se relacionan con un aumento del riesgo de desarrollar ECV. En contraposición, las mujeres premenopáusicas tenían aumentada la vía de la pentosa fosfato que favorece la producción de NADPH con capacidad antioxidante y de reparación de daños en el ADN (Zhao et al., 2019).

El estudio de Mayneris-Perxachs *et al.* no observó diferencias en la diversidad α pero si lo hizo en la diversidad β encontrando más de 90 taxones diferentes entre las mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas. Destacó una menor abundancia de varias especies de los géneros *Alistipes*, *Bifidobacterium* y *Ruminococcus*, pero una mayor abundancia de especies de los géneros *Bacteroides*, *Prevotella* y *Haemophilus* en mujeres postmenopáusicas en comparación con mujeres premenopáusicas. En este estudio, se observó que varias funciones de la microbiota intestinal desaparecían con la obesidad. Los niveles bajos de algunos esteroides plasmáticos se han asociado a una mayor adiposidad y grasa visceral, por lo que una menor producción de hormonas esteroideas en las mujeres con obesidad podría explicar estas diferencias funcionales en la microbiota intestinal (Mayneris-Perxachs et al., 2020).

El único estudio que analiza la microbiota intestinal de las mujeres con insuficiencia ovárica prematura (IOP) es el de Wu *et al.* Los dos grupos de observación eran mujeres menores de 40 años para evitar que la edad fuese un factor de confusión asociado al envejecimiento. Observaron que el filo *Bacteroidetes* y los géneros *Butyrivimonas*, *Dorea*, *Lachnobacterium* y *Sutterella* aumentaron en las mujeres con IOP, mientras que el filo *Firmicutes* y los géneros *Bulleidia* y *Faecalibacterium* disminuyeron significativamente. Además, estas alteraciones parecían relacionarse con los niveles séricos hormonales (Wu et al., 2021).

Peters *et al.* obtuvieron los mismos resultados que Zhao en cuanto a la reducción de la diversidad en el microbioma de las mujeres postmenopáusicas y a su vez, concluyeron que la microbiota intestinal de la mujer postmenopáusica es más similar a la de los hombres de su misma edad que a otras mujeres en premenopausia. Esta similitud también había sido observada previamente por Santos-Marcos y Mayneris-Perxachs y probablemente esté relacionada con el nivel bajo de estrógenos. Las especies que aumentaron en este estudio en las mujeres postmenopáusicas fueron *Bacteroides* sp., *Prevotella marshii*

y *Sutterella wadsworthensis*, mientras que disminuyeron *Escherichia coli-Shigella* spp, *Akkermansia muciniphila*, *Clostridium lactatifermentans*, *Parabacteroides johnsonii* y *Veillonella seminalis*. Además, otro hallazgo destacado es que las mujeres postmenopáusicas presentaron menor abundancia de β -glucuronidasa y empeoramiento de los parámetros del perfil cardiometabólico (Peters, Lin, et al., 2022).

Por último, Da Silva *et al.* también observaron cambios en algunos géneros bacterianos en función del estado hormonal de la mujer. En el grupo de mujeres postmenopáusicas encontraron un aumento de *Clostridium* y una reducción de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Este estudio trató de buscar correlaciones entre los cambios de la microbiota y parámetros bioquímicos y hormonales característicos de cada fase del climaterio. Así, el aumento de *Clostridium* se correlacionó con los niveles más bajos de estradiol. Este género es parte del estroboloma y puede estar implicado en el metabolismo de los estrógenos, por lo que su abundancia puede influir en los niveles estrogénicos. Por otro lado, la disminución de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* tras la menopausia se correlacionaron con el perfil lipídico y los niveles de calcio y de fosfatasa alcalina respectivamente. Estos hallazgos podrían explicar el empeoramiento del perfil lipídico y de la densidad ósea en las mujeres postmenopáusicas, con el consiguiente aumento del riesgo de desarrollar ECV y osteoporosis. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos resultados (Da Silva *et al.*, 2022).

Tabla 1. Estudios que comparan la microbiota en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas

AUTOR	MUESTRA	OBSERVACIONES EN LA POSTMENOPAUSIA
Santos-Marcos (2018)	Premenopausia Postmenopausia Hombres (n=76)	No hay diferencias en la diversidad α y β \uparrow <i>Firmicutes</i> . <i>Roseburia</i> , <i>Lachnospira</i> \downarrow <i>Actinobacteria</i> . <i>Prevotella</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Ruminococcus</i>
Zhao (2019)	Premenopausia Postmenopausia (n=48)	\downarrow α -diversidad y diferencia en β -diversidad \uparrow <i>Bacteroidetes</i> , <i>Verrucomicrobia</i> . <i>Bacteroides</i> , <i>Tolumonas</i> , <i>Staphylococcus</i> \downarrow <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i> . <i>Faecalibacterium</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Ruminococcus</i>
Mayneris-Perxachs (2020)	Premenopausia Postmenopausia Hombres (n=131)	Diferencias en la diversidad β \uparrow <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> \downarrow <i>Ruminococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Eubacterium</i> sp., <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Blautia</i> sp.
Wu (2021)	Premenopausia <40 años IOP <40 años (n=53)	No hay diferencias en la diversidad α o β \uparrow <i>Bacteroidetes</i> , <i>Butyricimonas</i> , <i>Dorea</i> , <i>Lachnobacterium</i> , <i>Sutterella</i> \downarrow <i>Firmicutes</i> , <i>Bulleidia</i> , <i>Faecalibacterium</i>

Peters (2022)	Premenopausia Postmenopausia Hombres (n=2300)	↓ α -diversidad Diferencia en β -diversidad ↑ <i>Bacteroides</i> sp., <i>Prevotella marshii</i> , <i>Sutterella wadsworthensis</i> ↓ <i>Escherichia coli-Shigella</i> spp., <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Clostridium lactatifermentans</i> , <i>Parabacteroides johnsonii</i> , <i>Veillonella seminalis</i>
Da Silva (2022)	Edad reproductiva Premenopausia Postmenopausia (n=102)	↓ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i>

Otros estudios solo han examinado la relación del microbioma intestinal con las hormonas sexuales plasmáticas, encontrando que el estradiol sérico se asoció con una mayor diversidad microbiana intestinal y una menor abundancia de los géneros *Slackia* y *Butyricimonas* (Shin et al., 2019), lo que podría estar en concordancia con el aumento de *Slackia* en mujeres postmenopáusicas observado en otro estudio (Wu et al., 2021).

En general, la mayoría de los estudios no encuentran diferencias significativas a nivel de filo, lo que concuerda con los resultados de la revisión de Yang *et. al.*, que solo describe cambios a nivel de género, con un aumento de *Odoribacter* y *Bilophila* en las mujeres postmenopáusicas en comparación con las mujeres premenopáusicas. Así mismo, en este metaanálisis *Sutterella*, *Roseburia* y *Blautia* presentaron una tendencia a la baja en contraposición con la tendencia al alza de *Prevotella*, *Parabacteroides* y *Bacteroidetes* tras la menopausia; estos hallazgos coinciden en parte con los resultados de los estudios descritos previamente (Yang et al., 2022). Las diferencias observadas, podrían deberse a distintos criterios de selección, tipo de población y métodos de análisis empleados.

Estos cambios observados tras la menopausia, apoyan la existencia de una relación bidireccional entre hormonas sexuales y el microbioma intestinal, lo que sugiere que la microbiota intestinal contribuye a la homeostasis y el metabolismo de los estrógenos proporcionando una diana terapéutica en enfermedades relacionadas con los estrógenos (Santos-Marcos et al., 2018; Shin et al., 2019; Zhao et al., 2019; Zhu et al., 2018). Esta reducción de la diversidad del microbioma intestinal en la menopausia también ha sido observada en la obesidad y en pacientes con ECV. Esto puede ser un aspecto clave de la interacción entre la menopausia, el microbioma intestinal y el desarrollo de ECV, teniendo en cuenta el importante papel cardioprotector que desempeñan los estrógenos (Baker et al., 2017).

Los estudios en modelos animales de la menopausia humana son necesarios para poder comprender mejor la relación entre las hormonas sexuales y la microbiota intestinal. Se ha observado que la composición de microbiota comensal de los ratones macho era distinta a la de las hembras en el momento de la pubertad, lo que implica que las hormonas sexuales tienen efectos en la microbiota intestinal del huésped (Shin et al., 2019). Un estudio realizado en roedores demostró que el microbioma intestinal puede responder a las alteraciones de las hormonas sexuales femeninas del huésped y exacerbar la disfunción metabólica. En el grupo de ratones gnotobióticos que recibieron TMF del microbioma asociado a ratones OVX se observó un mayor aumento de peso, disfunción metabólica e inflamación que en el grupo que recibieron el microbioma de ratones no OVX (Cross et al., 2024). Otro estudio demostró un vínculo entre la microbiota intestinal y las hormonas sexuales analizando ratas hembras recién nacidas expuestas a altos niveles de andrógenos por un lado, y en edad adulta OVX por otro. Los resultados documentaron un impacto persistente y duradero de los cambios hormonales sobre la diversidad de la microbiota intestinal. De forma que, esta disbiosis podría contribuir a las alteraciones metabólicas y a la obesidad vinculadas con la menopausia. Aunque ambos estudios incluyeron también intervenciones nutricionales, los cambios observados en la microbiota intestinal parecen estar más en relación con los cambios hormonales que con la dieta (Moreno-Indias et al., 2016).

Mecanismos por los que la Microbiota interviene en la Menopausia

Los niveles de estrógenos son diferentes entre las mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, lo que posiblemente esté relacionado con cambios en el microbioma intestinal. Sin embargo, la falta de estrógenos endógenos tras la menopausia no implica directamente que se produzca una reducción de la diversidad del microbioma intestinal. El impacto que la disminución de estrógenos tiene sobre el sistema inmune, podría ser en último término, lo que provoca cambios en el microbioma intestinal de la mujer postmenopáusica (Zhao et al., 2019). Un estudio correlacionó de forma negativa los niveles de IL6 y de estrógenos en la transición menopáusica (Yasui et al., 2007). Lo que estaría en concordancia con los hallazgos de otro estudio que demostró que las mujeres que tomaron estrógenos exógenos tenían niveles más bajos de IL6 en comparación con las mujeres que no los tomaron (Straub et al., 2000). Por tanto, estos cambios del sistema inmune se podrían atribuir a los niveles de estrógenos. En cualquier caso, los mecanismos por los que la microbiota intestinal ejerce su acción sobre la salud de la mujer postmenopáusica no están claros hasta la fecha.

Microbiota Intestinal y Metabolismo de Hormonas Sexuales

Se cree que los problemas asociados a la menopausia están relacionados tanto con la deficiencia de estrógenos característica de la menopausia como con las fluctuaciones del nivel de estrógenos del inicio de la perimenopausia. La relación entre estrógenos y microbioma intestinal es bidireccional, de forma que los estrógenos influyen en el microbioma, pero a su vez el microbioma intestinal también influye en los niveles de estrógenos. Así lo sugieren los cambios de la función intestinal asociados con el ciclo menstrual, el embarazo y la menopausia (Franza et al., 2024). Un estudio demostró una relación entre la microbiota intestinal y un ciclo menstrual irregular al encontrar un microbioma enriquecido en *Prevotella*, bacteria que se asocia con una mayor permeabilidad intestinal debido a su capacidad para degradar mucina (Roomruangwong et al., 2019). Se ha demostrado en estudios animales que las hormonas influyen en la microbiota intestinal. Así, un estudio en ratones analizó la microbiota intestinal tras tratar a los ratones macho y hembra OVX con estrógenos y compararlos con ratones hembra no OVX. Comprobaron que el tratamiento con estrógenos influía en la microbiota intestinal pudiendo reducir la disbiosis menopáusica (Dothard et al., 2023). Por otro lado, la microbiota intestinal puede producir β -glucuronidasa y regular los niveles de estrógenos. Un estudio comparó la microbiota intestinal de pacientes con cáncer dependiente de estrógenos y controles sanos, descubriendo que bacterias productoras de β -glucuronidasa como *Citrobacter*, *Bacteroides* y *Bifidobacterium* predominaban en el grupo con cáncer de mama (Hu et al., 2023).

Se conoce como estroboloma al conjunto de genes de la microbiota intestinal capaces de metabolizar estrógenos. Los estrógenos son metabolizados por la β -glucuronidasa secretada por el microbioma a sus formas desconjugadas, que son las formas activas. Estos estrógenos libres, pasan a la sangre y actúan sobre los receptores de estrógenos α y β . Los estrógenos exógenos y los fitoestrógenos se metabolizan de esta misma forma. La deficiencia de estrógenos parece modular la resistencia a la insulina disminuyendo bacterias como *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* spp. y *Prevotella* spp, y aumentando otras bacterias como *Bacteroides* spp., *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* y *Enterococcus* spp (Rishabh et al., 2024). Por tanto, esta disbiosis puede conducir al desarrollo de obesidad, SM, cáncer y ECV. Estos resultados indican que los niveles sistémicos de estrógenos y sus metabolitos podrían verse influidos por géneros específicos del microbioma intestinal (Baker et al., 2017; Cross et al., 2024; Shin et al., 2019).

Se ha visto que bacterias como las que se encuentran en los géneros *Escherichia*, *Alistipes*, *Bacteroides* y *Lactobacillus* contienen genes metabólicos para la actividad β -glucuronidasa, lo que indica

que el microbioma intestinal es capaz de regular los niveles de estrógenos (Dothard et al., 2023). Algunos estudios correlacionan los niveles circulantes de estradiol una mayor diversidad microbiana intestinal, una mayor abundancia relativa de *Faecalibacterium* y menor de *Slackia*, *Butyricimonas* y *Prevotellaceae*. Otros hallazgos como que *Bacteroides fragilis* puede convertir anaeróbicamente la estrona en estradiol y que *Klebsiella aerogenes* aislada de mujeres premenopáusicas es capaz de degradar el estradiol y provocar una disminución sistémica de estrógenos respaldan el papel fundamental del microbioma intestinal en el mantenimiento de la homeostasis de las hormonas sexuales (Cross et al., 2024).

Además, hay evidencia de que algunas especies bacterianas poseen enzimas implicadas en la biosíntesis y el metabolismo de esteroides, como la hidroxisteroide deshidrogenasa (HSD), lo que explicaría su influencia en el metabolismo y los niveles de testosterona y progesterona. La HSD abunda en las especies del filo *Firmicutes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria*, como por ejemplo *Bifidobacterium* (Mayneris-Perxachs et al., 2020).

La acción de los estrógenos no se limita solo al aparato reproductivo, sino que otros tejidos expresan receptores estrogénicos como el intestino, el cerebro, los huesos y el tejido adiposo. Esta sería la razón por la que los estrógenos influyen en diversas respuestas fisiológicas y participan en la salud cardiovascular, la densidad ósea y el cáncer. Esto explica el aumento del riesgo de la mujer de desarrollar enfermedades tras la menopausia debido a la disminución de los estrógenos (Baker et al., 2017).

Microbiota Intestinal e Inflamación

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la inflamación es un factor para el desarrollo de ECV, por lo tanto, se ha propuesto como un marcador del envejecimiento. Además, esta inflamación podría ser debida a los cambios que se producen en la microbiota intestinal con la edad. Se ha observado que la composición microbiana intestinal se correlaciona con los niveles de citoquinas circulantes y el estado de salud del huésped (Thevaranjan et al., 2017). Para demostrar la causalidad, un estudio en ratones demostró que la disbiosis microbiana que se produce con la edad era suficiente para promover la inflamación asociada a la edad, aumentando la permeabilidad intestinal y la translocación de componentes bacterianos, promoviendo a su vez mayor inflamación (Thevaranjan et al., 2017).

A pesar de que la microbiota intestinal tiene una alta variabilidad individual, el envejecimiento se ha visto asociado con algunos cambios que podrían ser relevantes en la aparición de la inflamación; por ejemplo, se ha asociado el aumento de IL6 e IL8 con un aumento de *Proteobacteria* y una disminución de *Ruminococcus lactaris*. Un estudio demostró que el TMF de ratones viejos a jóvenes provocaba una respuesta inflamatoria sistémica exagerada en los ratones jóvenes trasplantados con la expresión de

marcadores inflamatorios como TNF- α , lo que a su vez contribuye a aumentar la permeabilidad del epitelio intestinal y empeorar la inflamación (Shintouo et al., 2020).

De este modo, el aumento de citocinas proinflamatorias y la activación de células inmunitarias que da lugar a una inflamación crónica sería el resultado de una disbiosis en la microbiota intestinal. La presencia de productos microbianos intestinales como el lipopolisacárido (LPS) puede aumentar esta inflamación y a su vez puede causar permeabilidad intestinal y endotoxemia intestinal. Este hecho, favorece la colonización de bacterias patógenas, disminuye la producción de moco y altera la integridad de la barrera intestinal. A su vez, la función de barrera de la mucosa intestinal puede verse alterada por los niveles de estrógenos que modulan el sistema inmunitario a través de los niveles de citoquinas inflamatorias. Por tanto, cuando hay niveles inadecuados de estrógenos, la permeabilidad intestinal puede aumentar y provocar disbiosis intestinal (Rishabh et al., 2024).

Esto explicaría, como se ha visto en modelos animales, que la menopausia provoca también un aumento de la inflamación, por lo que más allá del envejecimiento cronológico, el estado postmenopáusico puede contribuir de forma independiente a una mayor inflamación en la mujer debido a que los niveles de estrógenos modulan el sistema inmune (McCarthy & Raval, 2020).

Microbiota Intestinal y Producción de Metabolitos

La microbiota intestinal contribuye al mantenimiento de una serie de funciones en los seres humanos y se ha demostrado que puede funcionar como órgano endocrino produciendo y metabolizando numerosas sustancias químicas (Shin et al., 2019). La disbiosis intestinal se asocia a la producción de toxinas que promueven la permeabilidad intestinal y la traslocación de metabolitos bacterianos como el LPS, lo que puede conducir a un estado inflamatorio y al desarrollo de enfermedades.

Algunos metabolitos derivados de la microbiota intestinal pueden modular el sistema cardiovascular. Los AGCCs se producen a través de la fermentación de la fibra alimentaria y tienen beneficios para la salud, intervienen en el metabolismo energético y median la inflamación y la inmunidad del huésped; por lo que su papel en enfermedades como el SM y la obesidad, así como en la respuesta inflamatoria, los convierte en una posible diana terapéutica (Han et al., 2024). Otros, sin embargo, se ha visto que pueden afectar al metabolismo lipídico y contribuir al desarrollo de ECV. Este es el caso del N-óxido de trimetilamina (TMAO), que se obtiene de la dieta a través del metabolismo de nutrientes como la carnitina (Rishabh et al., 2024). Las familias *Clostridiaceae* y *Peptostreptococcaceae* se han asociado positivamente con la concentración en sangre de TMAO (Kitai & Tang, 2017). Por tanto, la disbiosis intestinal podría reducir la formación de AGCCs, como butirato y propionato, siendo responsable del

aumento de la permeabilidad intestinal y contribuyendo al desarrollo de una inflamación persistente de bajo grado. Además, la disminución de estrógenos también favorece esta disbiosis. Por tanto, la secreción de algunos metabolitos contribuye al proceso de envejecimiento en las mujeres posmenopáusicas y al desarrollo de ECV.

Terapias para Disminuir las Enfermedades Cardiovasculares en la Menopausia con Intervención de la Microbiota

En la actualidad, los tratamientos para el manejo de la menopausia son insuficientes, por lo que se hace necesaria la búsqueda de nuevas terapias seguras y eficaces para el cuidado de la mujer y la prevención de ECV. Los cambios en el estilo de vida mediante dieta y ejercicio físico son clave en esta etapa, la terapia cognitivo conductual para manejo de los síntomas vasomotores, las terapias naturales a base de fitoestrógenos y tratamientos médicos como los inhibidores de la reabsorción de serotonina para tratar las alteraciones del estado de ánimo e insomnio y la THS, son los más usados. De todos ellos, la THS es el tratamiento más eficaz. Se utiliza para aliviar los síntomas asociados a la deficiencia de estrógenos como los síntomas vasomotores, trastornos del sueño y atrofia urogenital. Sin embargo, hay un gran miedo a su utilización debido a que estudios previos han informado de que a largo plazo o si se inicia tras varios años después del comienzo de la menopausia, la THS se asocia a mayor riesgo de cardiopatía coronaria, episodios tromboembólicos, enfermedad cerebrovascular y cáncer de mama. Además, hay pacientes que no se pueden beneficiar de la THS por presentar contraindicaciones para su uso (Chen et al., 2022; Lim et al., 2020). Por otro lado, algunas pruebas sugieren que la THS en mujeres postmenopáusicas tiene la capacidad de mejorar la disbiosis tanto en el microbioma intestinal como en el vaginal a través de mecanismos que implican la estimulación de la acción estrogénica (Dothard et al., 2023). A su vez, el microbioma intestinal está implicado en la regulación de los estrógenos circulantes y, por lo tanto, puede influir en la respuesta a la THS. Por tanto, el uso de cepas probióticas de *Lactobacillus* y/o *Bifidobacterium* y el TMF podrían ser futuros tratamientos de la menopausia (Dothard et al., 2023; Hu et al., 2023).

Ensayos preclínicos y clínicos han demostrado que la microbiota intestinal cambia tras la menopausia, lo que podría convertirla en una diana terapéutica. Además, estudios recientes han demostrado que los síntomas de la menopausia se alivian independientemente de la concentración de estrógenos mediante la regulación de la microbiota intestinal (Lim et al., 2020). A continuación, se revisarán las diferentes intervenciones que podrían modular la microbiota intestinal y ser de especial interés en la prevención del desarrollo de ECV tras la menopausia.

Dieta

La dieta mediterránea tiene un impacto positivo tanto en la composición de la microbiota como en la salud cardiovascular. Se ha visto que las dietas ricas en grasas pueden modular la microbiota intestinal de forma negativa y promover la aparición de ECV. Algunos componentes de la dieta mediterránea han demostrado ser beneficiosos para prevenir las ECV, este es el caso de los polifenoles, que pueden actuar como probióticos. Estos efectos podrían explicarse por la mejora del estado inflamatorio y del sistema inmune (Huang et al., 2024).

También se han utilizado dietas de restricción calórica (RC) y suplementos como la coenzima Q10 y la melatonina. Respecto a la dieta de RC, un estudio en animales mostró un aumento significativo del número de folículos primordiales, cambios en los niveles hormonales, mejora del metabolismo de la glucosa y cambios en la microbiota intestinal con un aumento de *Lactobacillaceae*, *Bacteroidaceae* y *Verrucomicrobiaceae* y disminución de la familia *Firmicutes* en el grupo de la dieta de RC. En cuanto a la CoQ10, su ingestión junto con zumo de calabaza en ratones produjo un aumento de la abundancia de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* mejorando la barrera intestinal. Por último, la melatonina consiguió una reducción de *Firmicutes* y un aumento de *Bacteroidetes* en modelos animales (Huang et al., 2024).

Ejercicio Físico

Cada vez hay más pruebas de que el ejercicio físico podría inducir la modulación de la microbiota intestinal aumentando el número de especies beneficiosas (Dupuit et al., 2022). Por tanto, el entrenamiento regular podría ser una estrategia para aumentar la diversidad microbiana en la transición menopáusica y prevenir la obesidad y el desarrollo de ECV asociadas a esta etapa.

Un estudio seleccionó mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad y comparó un grupo control sedentario y otro que realizó un entrenamiento combinado de alta intensidad y resistencia. Se demostró que esta estrategia además de reducir la grasa visceral y aumentar la masa muscular, se acompañaba de diferencias en la diversidad β . Entre otros cambios, se observó un aumento de *Bifidobacteriaceae*, bacterias que metabolizan la glucosa y producen ácido láctico y acético, lo que podría explicar el efecto protector contra la obesidad (Dupuit et al., 2022).

Fitoestrógenos

La soja, rica en fitoestrógenos, se ha asociado con una disminución de los síntomas menopáusicos y de las ECV. Parece haber una asociación entre el alto consumo de soja en países asiáticos y la disminución de los síntomas vasomotores en la menopausia. Los alimentos a base de soja pueden ejercer una actividad

similar a los estrógenos y tener propiedades antioxidantes con posibles beneficios para la salud (Han et al., 2024).

Los resultados de los estudios realizados en mujeres postmenopáusicas con fitoestrógenos muestran resultados contradictorios e inconsistentes respecto a sus efectos beneficiosos en la menopausia (Peirotén et al., 2020). Esto podría deberse a que los beneficios que aportan los fitoestrógenos están influidos en gran medida por la composición y función de la microbiota intestinal y no por la ingesta directa de los mismos. La clave de esta variabilidad podría estar en la microbiota intestinal que metabolizaría estos fitoestrógenos convirtiéndolos en moléculas activas capaces de ejercer sus efectos beneficiosos (Baker *et al.*, 2017). La presencia de bacterias específicas es clave para la formación de metabolitos activos procedentes de los fitoestrógenos (como equol, O-DMA y enterolignanos) y que posteriormente éstos ejerzan su función en los receptores estrogénicos (Peirotén et al., 2020). Por tanto, la biodisponibilidad y el efecto de los fitoestrógenos podrían estar determinados por la microbiota intestinal.

Prebióticos

La fibra alimentaria está reconocida por sus efectos prebióticos, pero en relación con la menopausia, no se han encontrado estudios que analicen los efectos de los prebióticos sobre la microbiota intestinal en la reducción de las ECV. Una revisión sistemática de estudios llevados a cabo en adultos sanos, analizó el efecto de fibras dietéticas prebióticas sobre el perfil de AGCCs y sobre la composición de la microbiota intestinal encontrando que las intervenciones con fibra dietética podían afectar a la composición de la microbiota intestinal y modificar de forma significativa la producción de AGCCs (Vinelli et al., 2022). Probablemente el tipo de fibra y la dosis ingerida sean los principales responsables de los diferentes resultados en la producción de AGCCs, así como las propias características de la población de estudio. El aumento de la producción de AGCCs impactaría de forma favorable en la salud metabólica del huésped, ya que la ingesta de fibra se asocia con la reducción de numerosas enfermedades crónicas así como con la mejoría del metabolismo de la glucosa (Vinelli et al., 2022), lo que podría utilizarse como estrategia terapéutica en la transición menopáusica para disminuir el riesgo de ECV.

Se ha visto también que algunos prebióticos como la lactulosa y la inulina enriquecida con oligofructosa podrían disminuir significativamente la actividad de la β -glucuronidasa modulando la función de la microbiota intestinal (Hu et al., 2023). Sin embargo, se necesitan estudios más homogéneos

para poder extraer conclusiones y confirmar este efecto modulador sobre la microbiota intestinal y su posible aplicación en la menopausia.

Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped (Barrea et al., 2023). El papel de los probióticos en la mejora de la salud gastrointestinal está bien documentado, pero esto no ocurre en el campo de la salud cardiovascular. Los estudios realizados en mujeres postmenopáusicas se centran en su mayoría en demostrar los efectos beneficiosos de los probióticos en la salud vaginal y ósea, siendo difícil encontrar estudios que analicen los efectos de los probióticos sobre los FRCV en la menopausia.

Las revisiones sistemáticas encontradas se basan en estudios pequeños y heterogéneos con diferentes criterios de selección y empleo de distintas cepas, dosis y tiempos de intervención. Los resultados del uso de probióticos fueron favorables y significativos en cuanto al manejo de la sintomatología climatérica, especialmente en lo que se refiere a sequedad vaginal, síntomas vasomotores y psicológicos (Andrews et al., 2023; Sivamaruthi et al., 2018). Sin embargo, solo la revisión de Li y colaboradores encontró resultados positivos en cuanto al control metabólico de la glucosa, así como efectos beneficiosos no significativos en parámetros antropométricos y cardiometabólicos, lo que podría deberse a que la población de estudio tenía sobrepeso u obesidad (Z. Li *et al.*, 2023). Esto concuerda con los hallazgos de un metaanálisis llevado a cabo en individuos con sobrepeso u obesidad de ambos géneros que concluyó también que los niveles de insulina así como el perímetro abdominal, CT y LDL presentaron una disminución estadísticamente significativa tras el consumo de probióticos (Pontes et al., 2021). Estos hallazgos sugieren que el efecto de los probióticos podría depender de la cepa, de la dosis, del tiempo de intervención y del IMC de la población de estudio.

Los ocho ensayos clínicos seleccionados que investigaron el efecto de los probióticos sobre el riesgo cardiovascular en la postmenopausia tuvieron como población diana en la mayoría de los casos mujeres con obesidad, si bien uno de ellos seleccionó a mujeres con SM y otro no incluyó criterios de peso para su inclusión. Los resultados inconsistentes podrían atribuirse a las diferencias en cuanto al tiempo de intervención, dosis y formulaciones probióticas empleadas, ya que cada cepa posee propiedades diferentes y los resultados son dependientes de la dosis (Tabla 2).

El ensayo clínico de Szulinska *et al.* originó dos publicaciones diferentes, por un lado, estudió por primera vez los efectos de probióticos sobre la función del endotelio vascular (Szulińska, Łoniewski, Skrypnik, et al., 2018) y por otro lado sus efectos sobre el perfil cardiometabólico (Szulińska, Łoniewski,

Van Hemert, et al., 2018). Se administró un probiótico multiespecie compuesto por nueve cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Lactococcus* registrado como Ecologic® Barrier (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19, and *Lactococcus lactis* W58) a altas y a bajas dosis comparando ambos grupos con placebo (Szulińska, Łoniewski, Skrypnik, et al., 2018; Szulińska, Łoniewski, Van Hemert, et al., 2018).

La disfunción del endotelio vascular es un factor de riesgo cardiovascular y es la responsable de procesos inflamatorios y trombóticos. Este estudio analiza parámetros funcionales como la velocidad de la onda de pulso (VOP). La medida de la VOP es un proceso no invasivo y muy preciso para evaluar la rigidez arterial, de forma que el aumento de la misma, se asocia a mayor rigidez, y por tanto a mayor riesgo cardiovascular. En este estudio se encontró una disminución de la VOP significativa en el grupo que tomó mayores dosis de probiótico. Además, se evidenció una disminución de parámetros bioquímicos de inflamación como el LPS, la IL6 y el TNF α . Lo que falta por confirmar, es que esta disminución de la rigidez arterial se asocie a una mejora de la función endotelial y por tanto a una disminución del riesgo cardiovascular (Szulińska, Łoniewski, Skrypnik, et al., 2018).

En el segundo análisis, Szulinska *et al.* demostraron que la suplementación con probióticos mejoraba de forma significativa el perfil lipídico con la disminución del CT, LDL y TG, aunque los TG sólo disminuyeron de forma significativa en el grupo que tomó altas dosis de probióticos. También se observó una disminución de la glucosa, de la insulina y del índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR). Se sabe que los niveles elevados de insulina circulante aumentan la permeabilidad intestinal, permitiendo que las toxinas bacterianas, como el LPS, pasen a la sangre y se inicien una serie de reacciones inflamatorias, lo que explica la inflamación crónica de bajo grado que aparece en pacientes obesos y resistentes a la insulina. Este estudio también demostró la disminución de la concentración de LPS en sangre dependiente de la dosis de probióticos, que podría deberse al efecto favorable de los probióticos sobre el metabolismo de glucosa y la mejora de la permeabilidad de la barrera intestinal. Además, se observó una reducción de los niveles de ácido úrico dosis dependiente que apoya el efecto cardioprotector de los probióticos, ya que la hiperuricemia se asocia con la enfermedad cardiovascular. En cuanto a las medidas antropométricas, se observó una disminución del perímetro abdominal, de la grasa visceral y de la grasa subcutánea, cuyo efecto fue dependiente de la dosis probiótica. Sin embargo, no se vieron cambios significativos en el IMC y el peso corporal. Estos hallazgos están en línea con los resultados de la publicación previa, ya que se sabe que la resistencia a la insulina y la alteración del metabolismo lipídico

son factores para el desarrollo de rigidez arterial y el daño endotelial (Szulińska, Łoniewski, Van Hemert, et al., 2018).

El estudio de Szydłowska *et al.* utilizó un probiótico multiespecie llamado Sanprobi® Barrier compuesto por las mismas 9 cepas probióticas que el usado por Sluzinska pero a una dosis intermedia durante 5 semanas. Hay pocos estudios que analicen el impacto sobre la regulación hormonal de la ingesta de probióticos y este es el primero que encuentra una elevación significativa de FSH en el grupo de intervención, lo que parece confirmar que los probióticos pueden ejercer efectos en la regulación hormonal. Se plantea que los probióticos pueden regular la microbiota intestinal a través del metabolismo de los estrógenos favoreciendo la producción de metabolitos que actúan en diferentes órganos, incluida la hipófisis, donde se regula la secreción de FSH. También se observó una disminución del IMC en ambos grupos, pero este descenso podría estar más relacionado con la dieta rica en fibra a la que ambos grupos estuvieron sometidos que con la ingesta de probióticos (Szydłowska et al., 2021).

Brahe *et al.* por su parte solo utilizaron una especie para su ensayo clínico, *L. paracasei* F19, que compararon con un prebiótico (mucílago de linaza) y placebo. Este estudio no encontró cambios significativos favorables en los parámetros metabólicos en el grupo probiótico. Sin embargo, observó que el mucílago de linaza mejoraba la sensibilidad a la insulina y disminuía *F. prausnitzii* en la microbiota intestinal de mujeres postmenopáusicas con obesidad. Lo que no queda claro es si la mejora de la sensibilidad a la insulina y los cambios de la microbiota intestinal están asociados. El aumento de *F. prausnitzii* se había asociado con individuos sanos y mejora de la sensibilidad a la insulina, probablemente a través del aumento de producción butirato. Sin embargo, este resultado contradictorio hace pensar que el efecto de mejora de la sensibilidad a la insulina no se asocie con los cambios observados en la microbiota intestinal, sino que podría deberse a la capacidad de las fibras solubles del prebiótico para retrasar el vaciado gástrico e inhibir la absorción de nutrientes. Otro dato que apoya esta conclusión, es que no hubo diferencias significativas en cuanto a la disminución de los marcadores de inflamación y el perfil lipídico en los 3 grupos, por lo que la mejora en la sensibilidad a la insulina no parece estar asociada a la mejora de la permeabilidad de la barrera intestinal (Brahe et al., 2015).

El único estudio realizado en mujeres postmenopáusicas con SM es el de Barreto *et al.* Este ensayo clínico compara el efecto de la ingesta de leche fermentada con *L. plantarum* frente a leche no fermentada sobre los FRCV. Demostró que en el grupo que tomó *L. plantarum* disminuyeron dos importantes marcadores de riesgo cardiovascular, la glucosa y los niveles de homocisteína. La hiperhomocisteinemia puede deberse a una deficiencia de folato y/o cobalamina, cofactores necesarios para el metabolismo de

la homocisteína. El hecho de que *L. plantarum* sea capaz de sintetizar folato podría ser el mecanismo de acción de este probiótico en la mejora de la salud cardiovascular. Además, los niveles de colesterol total e IL6 también se redujeron en este estudio sin mostrar cambios en la composición corporal (Barreto et al., 2014).

A los mismos hallazgos llegaron Majewska *et al.* en su ensayo clínico utilizando la misma fórmula probiótica multiespecie que utilizó Szulinska, pero que no incluye *L. Plantarum* (probiótico utilizado por Barreto). Observaron una reducción de la homocisteína al igual que Barreto que podría deberse a la síntesis de folatos, vitamina B6 y vitamina B12 por parte de la microbiota intestinal. Estos cofactores son indispensables para metabolizar la homocisteína y disminuir su concentración en sangre. Además, también hubo una mejoría significativa del perfil lipídico al disminuir el CT y el marcador inflamatorio TFN α , lo que sugiere que podría tener un papel en la protección del endotelio vascular y en la prevención del desarrollo de ECV (Majewska et al., 2020).

Kaczmarczyk *et al.* trataron de analizar si había cambios en la microbiota intestinal tras el tratamiento con la misma fórmula de probióticos multiespecie utilizada previamente por Szulinska y Majweska. No encontraron cambios significativos en la diversidad α , pero observaron que los probióticos podían modificar el efecto de la microbiota intestinal a través de un cambio en sus funciones metabólicas, lo cual se considera más estable. En los grupos que recibieron probióticos, se observó una asociación beneficiosa entre el filo *Actinobacteria*, la familia *Coriobacteriaceae*, el género *Blautia* y diferentes parámetros de la composición corporal, lo que hace relacionar estas bacterias con una buena salud metabólica. Estas bacterias se asocian con la producción de AGCCs y, por tanto, tienen propiedades antiinflamatorias y de mejora de la integridad intestinal así como funciones metabólicas que les permiten intervenir en el metabolismo de lípidos y glucosa (Kaczmarczyk et al., 2022).

Por último, Łoniewski *et al.* se plantearon como objetivo ver si la ingesta de un probiótico multiespecie a dosis altas y bajas en comparación con placebo modificaba la producción de AGCCs. Tras la intervención, observaron un aumento en heces de AGCC en el grupo que tomó mayor dosis de probióticos. Al realizar análisis intermedios, establecieron una relación causal entre la disminución de ácido úrico y el aumento de ácido valérico en el grupo que tomó dosis altas de probióticos. Esto sugiere, en último término, que la toma de probióticos podría reducir el riesgo cardiovascular aumentando los AGCCs mediante la disminución del ácido úrico. Sin embargo, se necesitan más estudios que confirmen estos posibles efectos favorables mediante el análisis en sangre de AGCCs en lugar de en heces, ya que esta medida es más fiable y refleja mejor su producción y absorción (Łoniewski et al., 2023).

Tabla 2. Ensayos clínicos con probióticos en mujeres en la perimenopausia/postmenopausia.

AUTOR	MUESTRA	PROBIÓTICO	DURACIÓN	RESULTADOS
Barreto (2014)	Mujeres postmenopausia y SM (n=24)	Leche fermentada con <i>L.Plantarum</i>	90 días	Disminución de glucosa y de homocisteína
Brahe (2015)	Mujeres postmenopausia y obesidad (n=58)	<i>L.Paracasei</i> F19	6 semanas (placebo, prebiótico y probiótico)	No demuestra cambios a nivel cardiometabólico. Prebiótico: aumenta sensibilidad a la insulina y altera la microbiota intestinal
Szulinska (2018)	Mujeres postmenopausia y obesidad (n=81)	Ecologic® BARRIER (9 cepas)	12 semanas (Placebo, baja y alta dosis de probióticos)	Disminución del perímetro abdominal, grasa visceral, ácido úrico, colesterol total, TG, LDL, glucosa, insulina, HOMA-IR, LPS
Szulinska (2018)	Mujeres postmenopausia y obesidad (n=81)	Ecologic® BARRIER (9 cepas)	12 semanas (Placebo, baja y alta dosis de probióticos)	Disminución de la velocidad de la onda de pulso. Disminución de IL6 y TNF alfa
Majewska (2020)	Mujeres perimenopausia y obesidad (n=50)	Ecologic® BARRIER (9 cepas)	12 semanas	Disminución homocisteína, colesterol total y TNF alfa
Szydłowska (2021)	Mujeres postmenopausia (n=48)	Sanprobi Barrier (9 cepas)	5 semanas	Aumento FSH
Kaczmarczyk (2022)	Mujeres postmenopausia y obesidad (n=81)	Ecologic® BARRIER (9 cepas)	12 semanas (Placebo, baja y alta dosis de probióticos)	Cambio de la función de la microbiota intestinal
Łoniewski (2023)	Mujeres postmenopausia y obesidad (n=56)	Probiótico multiespecie (9 cepas)	12 semanas (Placebo, baja y alta dosis de probióticos)	Aumento ácidos grasos de cadena corta. Disminución ácido úrico

Trasplante de Microbiota Fecal

El TMF es una estrategia terapéutica basada en la microbiota cuyo objetivo es restaurar la disbiosis intestinal. EL TMF ha demostrado aumentar la diversidad bacteriana intestinal en la infección recurrente *por Clostridium difficile* y está aprobado su uso en esta patología (Zhang et al., 2019). Sin

embargo, el uso del TMF en otras patologías como en la obesidad y las enfermedades metabólicas aún no está bien establecido y en la menopausia de momento no hay estudios disponibles.

Un estudio en animales observó tras analizar la microbiota intestinal de ratones obesos y delgados que había una menor diversidad de genes microbianos intestinales y una mayor proporción de *Bacteroidetes* frente a *Firmicutes* en el grupo con obesidad. Tras trasplantar esta microbiota asociada a obesidad a ratones libres de gérmenes, estos presentaron un aumento de la grasa corporal en comparación con los que recibieron la microbiota de donantes delgados (Zhang et al., 2019).

En humanos, Vrieze *et al.* concluyeron que hubo cambios en la composición de la microbiota intestinal tras el TMF de donantes delgados a obesos, encontrando un mayor número de bacterias productoras de butirato. Este aumento de butirato podría estar en relación con una mejora de la sensibilidad a la insulina, ya que impediría la traslocación bacteriana de compuestos endotóxicos (Vrieze *et al.*, 2012). Otro estudio en individuos con obesidad también observó cambios en la microbiota intestinal en la mayoría de los participantes que recibieron TMF, pero no encontraron cambios significativos entre los grupos que recibieron TMF y placebo en cuanto a resistencia a la insulina, peso corporal u otros marcadores metabólicos. Solo hubo una ligera mejoría de la HbA1c tras el TMF en comparación con el placebo (Yu et al., 2020).

Los diferentes resultados del TMF en animales y humanos podrían deberse a que en humanos hay más factores implicados, que se necesite trasplantar mayor cantidad de microbiota fecal de donante o que sea necesario sustituir el microbioma basal del receptor para conseguir cambios más estables. En ratones libres de gérmenes ya se ha demostrado la transferencia de los fenotipos de obesidad a través del TMF, pero no está claro que ocurra lo mismo en humanos ya que los resultados obtenidos hasta ahora solo muestran mejoras a corto plazo en la sensibilidad a la insulina de pacientes con obesidad y SM (Zhang et al., 2019). En cualquier caso, parece que el TMF podría modular la inflamación intestinal y mejorar la sensibilidad a la insulina, lo cual podría ser beneficioso para tratar alteraciones metabólicas. Hay un largo camino que recorrer para descubrir los efectos específicos del TMF en la menopausia sobre los cambios hormonales y el metabolismo energético.

Posibles Mecanismos de Acción

Los resultados de los estudios metabolómicos no han desvelado aún el mecanismo de acción por el que estas terapias basadas en la microbiota intestinal podrían alcanzar estos efectos beneficiosos sobre la salud cardiovascular, no se sabe si estarían mediados por su acción directa sobre la microbiota intestinal, el sistema inmunitario o la barrera intestinal. La relación observada en algunos estudios se basa

en una simple asociación, por lo que se necesita investigar más para establecer una causalidad que confirme dicha eficacia y sus mecanismos de acción.

De lo revisado hasta ahora, se extrae que los posibles mecanismos de acción por los que estas terapias consiguen efectos beneficiosos en la salud de la mujer postmenopáusica coinciden con los mecanismos por los que la microbiota intestinal interviene en la menopausia.

A través del Estroboloma. El estroboloma puede regular los niveles de estrógenos circulantes mediante la secreción de β -glucuronidasa en función de las necesidades de cada mujer. Se ha demostrado que los probióticos pueden potenciar los efectos de los estrógenos exógenos, como la terapia hormonal sustitutiva y los fitoestrógenos, a través del aumento de β -glucuronidasas. Esto podría mejorar la biodisponibilidad de estrógenos en la menopausia, mejorando la sintomatología asociada, la salud cardiovascular, ósea y vaginal. Por otro lado, mediante la inhibición de la enzima β -glucuronidasa, podrían tener un papel en el tratamiento del cáncer inducido por estrógenos (Andrews et al., 2023; Hu et al., 2023).

Producción de metabolitos. Algunas especies microbianas pueden producir AGCCs (acetato, propionato y butirato, principalmente) que pueden influir en varias vías metabólicas, controlar el peso corporal y la sensibilidad a la insulina, lo que puede contribuir a reducir el riesgo cardiovascular (Barrea et al., 2023). Se ha visto que algunas cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, como *L. Plantarum* CCFM1180, pueden enriquecer la microbiota intestinal y aumentar la producción de butirato (Chen et al., 2024).

Síntesis de Vitaminas. Hay cepas capaces de sintetizar vitaminas necesarias para llevar a cabo procesos enzimáticos y metabolizar sustancias. Por ejemplo, *L. Plantarum* es capaz de sintetizar folato, cofactor clave que podría tener un papel en la disminución del riesgo cardiovascular (Barreto et al., 2014).

Desconjugación de la Bilis. Las sales biliares son sintetizadas en el hígado a partir de colesterol y secretadas al intestino delgado conjugadas con glicina o taurina. Hay cepas con actividad hidrolasa que desconjugan estos ácidos biliares disminuyendo la absorción de lípidos en el intestino y aumentando su excreción en heces, lo que se ha relacionado con la reducción del colesterol sérico. Las cepas con esta actividad pertenecen a los géneros *Lactobacillus*, *Lactococcus* y *Bifidobacterium* (Barrea et al., 2023; Barreto et al., 2014).

Unión del Colesterol a la Membrana Bacteriana. Los probióticos podrían mejorar el perfil lipídico utilizando el colesterol y los ácidos biliares para construir sus propias membranas (Majewska et al., 2020).

Reducción de la Permeabilidad Intestinal. Se ha visto que bacterias como los *Lactobacillus* pueden aumentar la secreción de moco y mejorar la formación de uniones más estrechas en la mucosa epitelial para mejorar la integridad de la barrera intestinal. Además, pueden producir péptidos antimicrobianos y competir con los microorganismos patógenos para impedir que se unan a la mucosa intestinal (Barrea et al., 2023; Chen et al., 2022). Por otro lado, esto ayudaría a disminuir la carga de endotoxinas que atraviesan la barrera intestinal (Szulińska, Łoniewski, Van Hemert, et al., 2018).

Modulación del Sistema Inmunitario. Se ha demostrado que los *Lactobacillus* modulan la inmunidad al estimular cambios en la composición de la mucosa intestinal y al influir en el sistema inmune de la mucosa promoviendo la inmunidad humoral. Al reducir los niveles plasmáticos de citocinas, los probióticos mediarían la inflamación y mejorarían el riesgo cardiovascular (Chen et al., 2022).

Modulación de la Expresión Génica de la Microbiota Intestinal. Los probióticos podrían cambiar la función metabólica de la microbiota mediante la expresión de genes para la producción de metabolitos como los AGCC que interaccionarían con el metabolismo del huésped y su sistema inmunitario (Kaczmarczyk et al., 2022).

Regulación al Alza de los Receptores de Estrógenos α . La expresión estos receptores incrementa la producción de leptina, hormona de la saciedad, en el tejido adiposo central. Esto podría disminuir el apetito, el peso corporal y el metabolismo lipídico y por tanto el riesgo cardiovascular. *L. Plantarum* CCFM1180 suprimió el apetito en ratas OVX aumentando la secreción de leptina mediante la estimulación de la expresión de receptores de estrógenos α en la grasa abdominal (Chen et al., 2024).

Aumento de los niveles de FSH. Este mecanismo no está muy claro, pero podría ser que los probióticos produzcan metabolitos que actúen a nivel hipofisario regulando de esta forma los niveles FSH y de estrógenos (Szydłowska et al., 2021).

FUTURO

El desarrollo de terapias basadas en la microbiota intestinal para mejorar y prevenir el riesgo cardiovascular puede ser el futuro del tratamiento en la menopausia. Esto se debe a que la microbiota intestinal juega un papel clave en la regulación del metabolismo energético, de los niveles de estrógenos y de la inflamación, todos ellos estrechamente relacionados con la salud cardiovascular que empeora en la mujer tras la menopausia. Por tanto, el desarrollo de análisis microbianos en heces y análisis de AGCC en sangre podrían explicar los efectos favorables de probióticos y prebióticos sobre la actividad

metabólica del huésped. Por otro lado, probióticos, prebióticos y TMF podrían ser clave para la modulación de la microbiota intestinal.

Los probióticos podrían posicionarse como un tratamiento adyuvante o alternativo para las mujeres que presentan contraindicaciones a la TSH. La combinación de probióticos y THS también se presenta como una herramienta prometedora que podría ayudar a disminuir la dosis de hormonas exógenas reduciendo así sus efectos adversos y mejorando su eficacia en la prevención de ECV. El TMF podría restaurar el equilibrio bacteriano y tener efectos beneficiosos en la prevención de ECV. Por ahora se está investigando en enfermedades metabólicas, pero podría utilizarse en la menopausia si se confirma que ayuda a reducir FRCV como la obesidad, la resistencia a la insulina o la inflamación.

Además, la microbiota intestinal podría utilizarse como marcador diagnóstico del riesgo de enfermedad. El estroboloma y la medición de otras enzimas y metabolitos, como los AGCC, podrían constituir también una posible diana diagnóstica y terapéutica para investigaciones futuras encaminadas a mejorar la salud de la mujer.

Probablemente el futuro sea una medicina personalizada basada en las características individuales y únicas de cada mujer, adaptando las intervenciones a las características propias del microbioma basal y a los factores de riesgos personales. De este modo, la modulación de la microbiota intestinal pretende convertirse en una terapia indispensable para las mujeres en la menopausia.

CONCLUSIONES

La disminución de la diversidad del microbioma y el aumento de bacterias con capacidad proinflamatoria observada en la menopausia contribuyen a un estado inflamatorio de bajo grado que acelera el envejecimiento y promueve la aparición de ECV en la mujer durante esta etapa. Sin embargo, con los estudios disponibles hasta la fecha no se conoce el verdadero impacto que la menopausia tiene sobre la composición y la función de la microbiota intestinal de la mujer. Se necesitan estudios multiómicos y mecanísticos, muestras más grandes que puedan aportar resultados más sólidos, consistentes y reproducibles y estudios longitudinales que analicen como la microbiota intestinal cambia en función del estado hormonal a lo largo del tiempo.

La transición menopaúsica se plantea como una oportunidad para mantener o establecer hábitos de vida saludables que retrasen o prevengan las ECV y el envejecimiento. La modulación del microbioma intestinal se posiciona como una estrategia terapéutica segura y prometedora para el tratamiento de las enfermedades mediadas por estrógenos y la prevención de las ECV asociadas a las mismas. Se ha

demostrado que los probióticos podrían modular el metabolismo estrogénico, reducir la inflamación y mejorar el metabolismo de lípidos y glucosa. Comprender la interacción entre la menopausia y la microbiota intestinal es esencial para mejorar la atención a la mujer y promete mejorar la salud y la calidad de vida de las mujeres en menopausia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrews, R., Lacey, A., Roach, H., Tomlinson, R., Kidd, E. J., & Bache, K. (2023). *Evaluating the Effects of Probiotics on Menopause-specific Health Outcomes: A Systematic Review & Meta-analysis*. <https://doi.org/10.31219/osf.io/a7hky>
- Arahal David R & Romalde Jesús L. (2022, June). *Bacillota y otros exabruptos*. <https://www.semicrobiologia.org/wp-content/uploads/2022/06/5-Art-Bacillota.pdf>
- Baker, J. M., Al-Nakkash, L., & Herbst-Kralovetz, M. M. (2017). Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas, 103*, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.025>
- Barrea, L., Verde, L., Auriemma, R. S., Vetrani, C., Cataldi, M., Frias-Toral, E., Pugliese, G., Camajani, E., Savastano, S., Colao, A., & Muscogiuri, G. (2023). Probiotics and Prebiotics: Any Role in Menopause-Related Diseases? *Current Nutrition Reports*. <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00462-3>
- Barreto, F. M., Colado Simão, A. N., Morimoto, H. K., Batisti Lozovoy, M. A., Dichi, I., & Helena Da Silva Miglioranza, L. (2014). Beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* on glycemia and homocysteine levels in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Nutrition, 30*(7–8), 939–942. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.12.004>
- Brahe, L. K., Le Chatelier, E., Prifti, E., Pons, N., Kennedy, S., Blædel, T., Håkansson, J., Dalsgaard, T. K., Hansen, T., Pedersen, O., Astrup, A., Ehrlich, S. D., & Larsen, L. H. (2015). Dietary modulation of the gut microbiota – a randomised controlled trial in obese postmenopausal women. *British Journal of Nutrition, 114*(3), 406–417. <https://doi.org/10.1017/s0007114515001786>
- Chen, Q., Mei, C., Guo, M., Wang, B., Chen, H., Zhao, J., Wang, G., & Chen, W. (2024). *Lactobacillus plantarum* CCFM1180 attenuates obesity induced by estrogen deficiency by activating estrogen receptor alpha in abdominal adipose tissue and regulating gut microbiota-derived metabolites. *Food Science and Human Wellness, 13*(2), 765–777. <https://doi.org/10.26599/FSHW.2022.9250065>

- Chen, Q., Wang, H., Wang, G., Zhao, J., Chen, H., Lu, X., & Chen, W. (2022). Lactic Acid Bacteria: A Promising Tool for Menopausal Health Management in Women. *Nutrients*, *14*(21), 4466. <https://doi.org/10.3390/nu14214466>
- Crandall, C. J., & Barrett-Connor, E. (2013). Endogenous Sex Steroid Levels and Cardiovascular Disease in Relation to the Menopause. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *42*(2), 227–253. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.02.003>
- Cross, T.-W. L., Simpson, A. M. R., Lin, C.-Y., Hottmann, N. M., Bhatt, A. P., Pellock, S. J., Nelson, E. R., Loman, B. R., Wallig, M. A., Vivas, E. I., Suchodolski, J., Redinbo, M. R., Rey, F. E., & Swanson, K. S. (2024). Gut microbiome responds to alteration in female sex hormone status and exacerbates metabolic dysfunction. *Gut Microbes*, *16*(1), 2295429. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2295429>
- Da Silva, T. C. A., Dos Santos Gonçalves, J. A., Souza, L. A. C. E., Lima, A. A., & Guerra-Sá, R. (2022). The correlation of the fecal microbiome with the biochemical profile during menopause: A Brazilian cohort study. *BMC Women's Health*, *22*(1), 499. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-02063-8>
- Dothard, M. I., Allard, S. M., & Gilbert, J. A. (2023). The effects of hormone replacement therapy on the microbiomes of postmenopausal women. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, *26*(3), 182–192. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2173568>
- Dupuit, M., Rance, M., Morel, C., Bouillon, P., Boscaro, A., Martin, V., Vazeille, E., Barnich, N., Chassaing, B., & Boisseau, N. (2022). Effect of Concurrent Training on Body Composition and Gut Microbiota in Postmenopausal Women with Overweight or Obesity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *54*(3), 517–529. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002809>
- El Khoudary, S. R., Aggarwal, B., Beckie, T. M., Hodis, H. N., Johnson, A. E., Langer, R. D., Limacher, M. C., Manson, J. E., Stefanick, M. L., Allison, M. A., & American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. (2020). Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *142*(25), e506–e532. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>
- El Khoudary, S. R., Greendale, G., Crawford, S. L., Avis, N. E., Brooks, M. M., Thurston, R. C., Karvonen-Gutierrez, C., Waetjen, L. E., & Matthews, K. (2019). The menopause transition and women's health at midlife: A progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause (New York, N.Y.)*, *26*(10), 1213–1227. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001424>

- Franza, L., Caldarelli, M., Villani, E. R., & Cianci, R. (2024). Sex Differences in Cardiovascular Diseases: Exploring the Role of Microbiota and Immunity. *Biomedicines*, *12*(8), 1645. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12081645>
- Gameiro, C. M., Romão, F., & Castelo-Branco, C. (2010). Menopause and aging: Changes in the immune system--a review. *Maturitas*, *67*(4), 316–320. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.08.003>
- Han, A. L., Ryu, M. S., Yang, H.-J., Jeong, D.-Y., & Choi, K. H. (2024). Evaluation of Menopausal Syndrome Relief and Anti-Obesity Efficacy of the Korean Fermented Food Doenjang: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Nutrients*, *16*(8), 1194. <https://doi.org/10.3390/nu16081194>
- Hu, S., Ding, Q., Zhang, W., Kang, M., Ma, J., & Zhao, L. (2023). Gut microbial beta-glucuronidase: A vital regulator in female estrogen metabolism. *Gut Microbes*, *15*(1), 2236749. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2236749>
- Huang, F., Cao, Y., Liang, J., Tang, R., Wu, S., Zhang, P., & Chen, R. (2024). The influence of the gut microbiome on ovarian aging. *Gut Microbes*, *16*(1), 2295394. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2295394>
- Jeong, H. G., & Park, H. (2022). Metabolic Disorders in Menopause. *Metabolites*, *12*(10), 954. <https://doi.org/10.3390/metabo12100954>
- Kaczmarczyk, M., Szulińska, M., Łoniewski, I., Kręgielska-Narozna, M., Skonieczna-Żydecka, K., Kosciółek, T., Bezshapkin, V., & Bogdański, P. (2022). Treatment With Multi-Species Probiotics Changes the Functions, Not the Composition of Gut Microbiota in Postmenopausal Women With Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*, 815798. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.815798>
- Kitai, T., & Tang, W. H. W. (2017). The Role and Impact of Gut Microbiota in Cardiovascular Disease. *Revista Espanola De Cardiologia (English Ed.)*, *70*(10), 799–800. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.04.007>
- Li, Y., Zhao, D., Wang, M., Sun, J., Liu, J., Qi, Y., Hao, Y., Deng, Q., Liu, J., Liu, J., & Liu, M. (2021). Combined effect of menopause and cardiovascular risk factors on death and cardiovascular disease: A cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*, *21*(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01919-5>
- Li, Z., Li, Y., Pan, B., Wang, X., Wu, Y., Guo, K., Yang, M., Ma, M., Qiao, C., & Yang, K. (2023). The Effects of Oral Probiotic Supplementation in Postmenopausal Women with Overweight and Obesity: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, *15*(6), 1567–1582. <https://doi.org/10.1007/s12602-022-10037-3>

- Lim, E. Y., Lee, S.-Y., Shin, H. S., Lee, J., Nam, Y.-D., Lee, D. O., Lee, J. Y., Yeon, S. H., Son, R. H., Park, C. L., Heo, Y. H., & Kim, Y. T. (2020). The Effect of *Lactobacillus acidophilus* YT1 (MENOLACTO) on Improving Menopausal Symptoms: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(7), 2173. <https://doi.org/10.3390/jcm9072173>
- Łoniewski, I., Szulińska, M., Kaczmarczyk, M., Podsiadło, K., Styburski, D., Skonieczna-Żydecka, K., & Bogdański, P. (2023). Multispecies probiotic affects fecal short-chain fatty acids in postmenopausal women with obesity: A post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *114*, 112109. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2023.112109>
- Majewska, K., Kręgielska-Narozna, M., Jakubowski, H., Szulińska, M., & Bogdański, P. (2020). The Multispecies Probiotic Effectively Reduces Homocysteine Concentration in Obese Women: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(4), 998. <https://doi.org/10.3390/jcm9040998>
- Manson, J. E., Chlebowski, R. T., Stefanick, M. L., Aragaki, A. K., Rossouw, J. E., Prentice, R. L., Anderson, G., Howard, B. V., Thomson, C. A., LaCroix, A. Z., Wactawski-Wende, J., Jackson, R. D., Limacher, M., Margolis, K. L., Wassertheil-Smoller, S., Beresford, S. A., Cauley, J. A., Eaton, C. B., Gass, M., ... Wallace, R. B. (2013). Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*, *310*(13), 1353. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040>
- Mayneris-Perxachs, J., Arnoriaga-Rodríguez, M., Luque-Córdoba, D., Priego-Capote, F., Pérez-Brocal, V., Moya, A., Burokas, A., Maldonado, R., & Fernández-Real, J.-M. (2020). Gut microbiota steroid sexual dimorphism and its impact on gonadal steroids: Influences of obesity and menopausal status. *Microbiome*, *8*(1), 136. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00913-x>
- McCarthy, M., & Raval, A. P. (2020). The peri-menopause in a woman's life: A systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *Journal of Neuroinflammation*, *17*(1), 317. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01998-9>
- Moreno-Indias, I., Sánchez-Alcoholado, L., Sánchez-Garrido, M. Á., Martín-Núñez, G. M., Pérez-Jiménez, F., Tena-Sempere, M., Tinahones, F. J., & Queipo-Ortuño, M. I. (2016). Neonatal Androgen Exposure Causes Persistent Gut Microbiota Dysbiosis Related to Metabolic Disease in Adult Female Rats. *Endocrinology*, *157*(12), 4888–4898. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1317>
- Nair, A. R., Pillai, A. J., & Nair, N. (2021). Cardiovascular Changes in Menopause. *Current Cardiology Reviews*, *17*(4), e230421187681. <https://doi.org/10.2174/1573403X16666201106141811>

- Oliver-Williams, C., Glisic, M., Shahzad, S., Brown, E., Pellegrino Baena, C., Chadni, M., Chowdhury, R., Franco, O. H., & Muka, T. (2019). The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: A systematic review. *Human Reproduction Update*, *25*(2), 257–271. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy039>
- Pajalić, Z., & Raboteg-Šarić, Z. (2020). Determinants of menopause-related symptoms in women during the transition to menopause and the postmenopausal period – A systematic literature review. *Journal of Health Sciences*, *10*(1), 1–33. <https://doi.org/10.17532/jhsci.2020.885>
- Peirotnén, Á., Bravo, D., & Landete, J. M. (2020). Bacterial metabolism as responsible of beneficial effects of phytoestrogens on human health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *60*(11), 1922–1937. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1622505>
- Peters, B. A., Lin, J., Qi, Q., Usyk, M., Isasi, C. R., Mossavar-Rahmani, Y., Derby, C. A., Santoro, N., Perreira, K. M., Daviglius, M. L., Kominiarek, M. A., Cai, J., Knight, R., Burk, R. D., & Kaplan, R. C. (2022). 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. *mSystems*, *7*(3), e0027322. <https://doi.org/10.1128/msystems.00273-22>
- Peters, B. A., Santoro, N., Kaplan, R. C., & Qi, Q. (2022). Spotlight on the Gut Microbiome in Menopause: Current Insights. *International Journal of Women's Health*, *14*, 1059–1072. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S340491>
- Pontes, K. S. D. S., Guedes, M. R., Cunha, M. R. D., Mattos, S. D. S., Barreto Silva, M. I., Neves, M. F., Marques, B. C. A. A., & Klein, M. R. S. T. (2021). Effects of probiotics on body adiposity and cardiovascular risk markers in individuals with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, *40*(8), 4915–4931. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.023>
- Rishabh, null, Bansal, S., Goel, A., Gupta, S., Malik, D., & Bansal, N. (2024). Unravelling the Crosstalk between Estrogen Deficiency and Gut-biotaDysbiosis in the Development of Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reviews*, *20*(10), e240124226067. <https://doi.org/10.2174/0115733998275953231129094057>
- Roomruangwong, C., Carvalho, A. F., Geffard, M., & Maes, M. (2019). The menstrual cycle may not be limited to the endometrium but also may impact gut permeability. *Acta Neuropsychiatrica*, *31*(6), 294–304. <https://doi.org/10.1017/neu.2019.30>

- Sánchez, B., Delgado, S., Blanco-Míguez, A., Lourenço, A., Gueimonde, M., & Margolles, A. (2017). Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Molecular Nutrition & Food Research*, *61*(1), 1600240. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600240>
- Santoro, N., Epperson, C. N., & Mathews, S. B. (2015). Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *44*(3), 497–515. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>
- Santos-Marcos, J. A., Rangel-Zuñiga, O. A., Jimenez-Lucena, R., Quintana-Navarro, G. M., Garcia-Carpintero, S., Malagon, M. M., Landa, B. B., Tena-Sempere, M., Perez-Martinez, P., Lopez-Miranda, J., Perez-Jimenez, F., & Camargo, A. (2018). Influence of gender and menopausal status on gut microbiota. *Maturitas*, *116*, 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.07.008>
- Schreurs, M. P. H., de Vos van Steenwijk, P. J., Romano, A., Dieleman, S., & Werner, H. M. J. (2021). How the Gut Microbiome Links to Menopause and Obesity, with Possible Implications for Endometrial Cancer Development. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(13), 2916. <https://doi.org/10.3390/jcm10132916>
- Shin, J.-H., Park, Y.-H., Sim, M., Kim, S.-A., Joung, H., & Shin, D.-M. (2019). Serum level of sex steroid hormone is associated with diversity and profiles of human gut microbiome. *Research in Microbiology*, *170*(4–5), 192–201. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2019.03.003>
- Shintouo, C. M., Mets, T., Beckwee, D., Bautmans, I., Ghogomu, S. M., Souopgui, J., Leemans, L., Meriki, H. D., & Njemini, R. (2020). Is inflammageing influenced by the microbiota in the aged gut? A systematic review. *Experimental Gerontology*, *141*, 111079. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111079>
- Sivamaruthi, B. S., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2018). INFLUENCE OF PROBIOTIC SUPPLEMENTATION ON CLIMACTERIC SYMPTOMS IN MENOPAUSAL WOMEN-A MINI REVIEW. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, *10*(6), 43. <https://doi.org/10.22159/ijap.2018v10i6.29156>
- Soules, M. R., Sherman, S., Parrott, E., Rebar, R., Santoro, N., Utian, W., & Woods, N. (2001). Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertility and Sterility*, *76*(5), 874–878. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02909-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02909-0)
- Straub, R. H., Hense, H. W., Andus, T., Schölmerich, J., Riegger, G. A. J., & Schunkert, H. (2000). Hormone Replacement Therapy and Interrelation between Serum Interleukin-6 and Body Mass Index in Postmenopausal Women: A Population-Based Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *85*(3), 1340–1344. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6355>

- Szulińska, M., Łoniewski, I., Skrypnik, K., Sobieska, M., Korybalska, K., Suliburska, J., & Bogdański, P. (2018). 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*, *10*(11), 1672. <https://doi.org/10.3390/nu10111672>
- Szulińska, M., Łoniewski, I., Van Hemert, S., Sobieska, M., & Bogdański, P. (2018). Dose-Dependent Effects of Multispecies Probiotic Supplementation on the Lipopolysaccharide (LPS) Level and Cardiometabolic Profile in Obese Postmenopausal Women: A 12-Week Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, *10*(6), 773. <https://doi.org/10.3390/nu10060773>
- Szydłowska, I., Marciniak, A., Brodowska, A., Loj, B., Cieciewicz, S., Skonieczna-Żydecka, K., Palma, J., Łoniewski, I., & Stachowska, E. (2021). Effects of probiotics supplementation on the hormone and body mass index in perimenopausal and postmenopausal women using the standardized diet. A 5-week double-blind, placebo-controlled, and randomized clinical study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *25*(10), 3859–3867. https://doi.org/10.26355/eurev_202105_25953
- Thevaranjan, N., Puchta, A., Schulz, C., Naidoo, A., Szamosi, J. C., Verschoor, C. P., Loukov, D., Schenck, L. P., Jury, J., Foley, K. P., Schertzer, J. D., Larché, M. J., Davidson, D. J., Verdú, E. F., Surette, M. G., & Bowdish, D. M. E. (2017). Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host & Microbe*, *21*(4), 455-466.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.03.002>
- Van Den Beld, A. W., Kaufman, J.-M., Zillikens, M. C., Lamberts, S. W. J., Egan, J. M., & Van Der Lely, A. J. (2018). The physiology of endocrine systems with ageing. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *6*(8), 647–658. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30026-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30026-3)
- Vinelli, V., Biscotti, P., Martini, D., Del Bo', C., Marino, M., Meroño, T., Nikoloudaki, O., Calabrese, F. M., Turrone, S., Taverniti, V., Unión Caballero, A., Andrés-Lacueva, C., Porrini, M., Gobbetti, M., De Angelis, M., Brigidi, P., Pinart, M., Nimptsch, K., Guglielmetti, S., & Riso, P. (2022). Effects of Dietary Fibers on Short-Chain Fatty Acids and Gut Microbiota Composition in Healthy Adults: A Systematic Review. *Nutrients*, *14*(13), 2559. <https://doi.org/10.3390/nu14132559>
- Vrieze, A., Van Nood, E., Holleman, F., Salojärvi, J., Kootte, R. S., Bartelsman, J. F. W. M., Dallinga-Thie, G. M., Ackermans, M. T., Serlie, M. J., Oozeer, R., Derrien, M., Druesne, A., Van Hylckama Vlieg, J. E. T., Bloks, V. W., Groen, A. K., Heilig, H. G. H. J., Zoetendal, E. G., Stoes, E. S., de Vos, W. M., ... Nieuwdorp, M. (2012). Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin

- sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, *143*(4), 913-916.e7.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
- Wu, J., Zhuo, Y., Liu, Y., Chen, Y., Ning, Y., & Yao, J. (2021). Association between premature ovarian insufficiency and gut microbiota. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *21*(1), 418.
<https://doi.org/10.1186/s12884-021-03855-w>
- Yang, M., Wen, S., Zhang, J., Peng, J., Shen, X., & Xu, L. (2022). Systematic Review and Meta-analysis: Changes of Gut Microbiota before and after Menopause. *Disease Markers*, *2022*, 1–10.
<https://doi.org/10.1155/2022/3767373>
- Yasui, T., Maegawa, M., Tomita, J., Miyatani, Y., Yamada, M., Uemura, H., Matsuzaki, T., Kuwahara, A., Kamada, M., Tsuchiya, N., Yuzurihara, M., Takeda, S., & Irahara, M. (2007). Changes in serum cytokine concentrations during the menopausal transition. *Maturitas*, *56*(4), 396–403.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.11.002>
- Yu, E. W., Gao, L., Stastka, P., Cheney, M. C., Mahabamunuge, J., Torres Soto, M., Ford, C. B., Bryant, J. A., Henn, M. R., & Hohmann, E. L. (2020). Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLOS Medicine*, *17*(3), e1003051. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003051>
- Zhang, Z., Mocanu, V., Cai, C., Dang, J., Slater, L., Deehan, E. C., Walter, J., & Madsen, K. L. (2019). Impact of Fecal Microbiota Transplantation on Obesity and Metabolic Syndrome-A Systematic Review. *Nutrients*, *11*(10), 2291. <https://doi.org/10.3390/nu11102291>
- Zhao, H., Chen, J., Li, X., Sun, Q., Qin, P., & Wang, Q. (2019). Compositional and functional features of the female premenopausal and postmenopausal gut microbiota. *FEBS Letters*, *593*(18), 2655–2664.
<https://doi.org/10.1002/1873-3468.13527>
- Zhu, J., Liao, M., Yao, Z., Liang, W., Li, Q., Liu, J., Yang, H., Ji, Y., Wei, W., Tan, A., Liang, S., Chen, Y., Lin, H., Zhu, X., Huang, S., Tian, J., Tang, R., Wang, Q., & Mo, Z. (2018). Breast cancer in postmenopausal women is associated with an altered gut metagenome. *Microbiome*, *6*(1), 136.
<https://doi.org/10.1186/s40168-018-0515-3>