

ECCESSO PONDERALE E INFIAMMAZIONE IN MENOPAUSA: FISIOPATOLOGIA DI UN BINOMIO PERICOLOSO E RUOLO DEGLI STILI DI VITA

WEIGHT EXCESS AND INFLAMMATION IN MENOPAUSE: PATHOPHYSIOLOGY OF A DANGEROUS LIAISON AND ROLE OF LIFESTYLES

DOI: 10.53146/Iriog1202159

ABSTRACT

Weight gain is a common condition in menopause. It recognizes both modifiable and non-modifiable multifactorial etiological mechanisms. They include age, climacteric hormonal changes, alteration of hunger and satiety circuits, sleep disorders, reduction of energy expenditure, sedentary lifestyle and nutrition, including the eating time (chrononutrition and chronotype). The redistribution of adipose tissue, mainly from the subcutaneous site to the visceral site, acts as a real endocrine organ capable of secreting adipokines and proinflammatory cytokines such as TNF-, IL-1, IL-6 and leptin. This contributes to the menopausal chronic low-grade inflammation, that increases the risk of metabolic disorders, cardiovascular events and neurovegetative disorders. Lifestyles interventions are the first line approach to cope with this condition. To date there are no specific dietary and exercise recommendations to be prescribed in overweight/obese women at menopause. The purpose of this review is, first, to analyse the mechanisms that favour weight gain, with focus on the role of sleep disorders and of proinflammatory mediators produced by the adipose tissue; second, to provide practical recommendations focused on lifestyles, useful in the general clinical management of postmenopausal women. The potential role of bowel microbiota and chronotype will be finally briefly discussed.

KEYWORDS: menopause; obesity; inflammation; sleep disorders; adipose tissue; adipokines.

INTRODUZIONE

La menopausa è definita come la scomparsa dei cicli mestruali dovuta all'esaurimento dell'attività ovarica. Può essere spontanea o iatrogena, dopo ovariectomia bilaterale, chemioterapia e/o radioterapia pelvica o total body. Può essere precoce, se

compare prima dei 40 anni, o anticipata, se compare prima dei 45 anni. È diagnosticata dopo 12 mesi di amenorrea. È preceduta da una fase di transizione menopausale durante la quale si manifestano più marcate fluttuazioni dell'estradiolo e del progesterone che sottendono progressive irregolarità mestruali. Pos-

Gabriella Pugliese^{1*}
Annamaria Colao^{1,2}
Alessandra
Graziottin³

1 - Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Endocrinologia, Università "Federico II" di Napoli, Via Sergio Pansini, 5, Napoli, Italia

2 - Cattedra Unesco "Educazione alla salute e allo sviluppo sostenibile", Federico II University, Napoli, Italia

3 Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati Milano, Italia; Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna, ONLUS, Italia

Autore di riferimento /
Corresponding Author:

Gabriella Pugliese

robiniapugliese@gmail.com

sono insorgere sintomi da deprivazione estrogenica, quali sintomi vasomotori, secchezza vaginale e dispareunia, disturbi dell'umore e del sonno. La postmenopausa può essere suddivisa in due fasi: una fase iniziale, della durata di 5-8 anni caratterizzata da un aumento del follicle-stimulating hormone (FSH) ed una riduzione dell'estradiolo, ed una fase tardiva durante la quale i livelli ormonali diventano stabili con minime fluttuazioni^[1].

Complessivamente si verifica una significativa riduzione dei livelli plasmatici di estradiolo e progesterone con un aumento delle gonadotropine Follicolostimolante (FSH) e Luteinizzante (LH). In parallelo, si verifica una riduzione degli androgeni età dipendente, dai vent'anni in poi. Essendo inferiore rispetto a quella degli estrogeni, può configurare un quadro di iperandrogenismo relativo^[2]. L'incremento ponderale è una situazione comune durante l'invecchiamento femminile, in particolare durante la perimenopausa: secondo recenti stime statunitensi circa 2/3 delle donne con età compresa tra i 40 e i 59 anni e circa 3/4 di quelle con più di 60 anni sono sovrappeso (indice di massa corporea IMC >25 kg/m²), mentre circa la metà delle donne in entrambi i gruppi sono obese (IMC >30 kg/m²); in Italia invece secondo i dati Istat il 38% delle donne sopra i 45 anni è in sovrappeso e il 13% è obeso^[3-4]. Nelle donne in postmenopausa si verifica inoltre una redistribuzione del grasso corporeo con una maggiore tendenza al deposito in sede addominale (pattern androide) rispetto alle donne in premenopausa che hanno una distribuzione adiposa di tipo ginoide^[5]. A ciò si aggiunge un peggioramento del profilo di rischio cardiovascolare, che include: alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico, disfunzione endoteliale, incremento della pressione arteriosa, che sono intimamente legati alla infiammazione cronica di basso grado associata all'adiposità viscerale. L'incremento dell'infiammazione sistemica peggiora anche la neuroinfiammazione, con aumentata vulnerabilità a depressione, deterioramento cognitivo e malattia di Parkinson. Lo scopo di questa review è duplice: 1. analizzare i meccanismi che favoriscono l'incremento ponderale, con focus sia sui

disturbi del sonno, sia sul ruolo del tessuto adiposo, e dei mediatori da esso prodotti nella genesi dell'infiammazione cronica menopausale; 2. fornire suggerimenti pratici, focalizzati sugli stili di vita, utili nella gestione clinica delle donne in postmenopausa. Viene infine discusso il possibile ruolo del microbiota intestinale e del cronotipo come nuovi stimolanti scenari di intervento per migliorare il benessere della donna in postmenopausa. Il ruolo delle terapie ormonali verrà invece analizzato in un lavoro successivo.

TESSUTO ADIPOSO E INFIAMMAZIONE CRONICA: QUAL È IL RUOLO DELL'ADIPOCITA?

L'adipocita, principale costituente del tessuto adiposo, è stato considerato in passato come un elemento inerte in grado esclusivamente di accumulare lipidi come riserva energetica. Sta attualmente emergendo come un vero e proprio tessuto endocrino capace di produrre ormoni e sostanze in grado di modulare molteplici funzioni biologiche tra cui l'appetito, l'immunità e l'infiammazione.

L'adipocita sembra comportarsi in modo differente in condizione di normopeso o di obesità. In questo secondo caso gli scambi gassosi e di nutrienti nel tessuto adiposo si riducono. Gli adipociti resi ipertrofici dall'eccessivo accumulo di materiale lipidico attivano processi di apoptosi come conseguenza dell'ipossia. Secernono quindi quantità crescenti di citochine proinfiammatorie e chemochine che inducono la proliferazione dei macrofagi locali, nonché il reclutamento dei monociti circolanti^[6].

Si crea un vero e proprio *milieu proinfiammatorio* caratterizzato da citochine quali tumor necrosis factor α (TNF- α), interleuchina 1 e 6, macrofagi infiammatori di tipo M1 ed altri tipi cellulari come neutrofili, mastociti, linfociti T helper 1 e linfociti B che a loro volta sostengono e perpetrano lo stato di infiammazione cronica^[6]. Oltre alla cosiddetta low grade inflammation, la condizione di obesità patologica ha un impatto sulle cellule dell'immunità innata e adattativa rendendole disfunzionali. Probabilmente concorre anche ad una maggiore predisposizione a patologie infettive, autoimmuni e neoplastiche. Ciò si verifica

attraverso alcuni mediatori biochimici o ormonali: come il glucosio e gli acidi grassi, l'insulina, l'adiponectina e la leptina [7]. L'esposizione ad elevati livelli di glucosio stimola la polarizzazione dei macrofagi in senso M1 proinfiammatorio piuttosto che M2, antiinfiammatorio. Ciò favorisce la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), favorendo il danno da radicali liberi e promuovendo l'infiammazione [7]. Gli acidi grassi saturi, come il palmitato, hanno una struttura molto simile al lipopolisaccaride batterico e possono pertanto indurre una risposta infiammatoria stimolando la via di segnalazione dei Toll Like Receptor espressi sulle cellule immunitarie. Il segnale insulinico stimola l'uptake di glucosio, il trasporto di aminoacidi ed il metabolismo lipidico nelle cellule immuni. Inoltre l'insulina promuove il fenotipo linfocitario T helper 2 antinfiammatorio. La condizione di insulino-resistenza frequentemente riscontrata in caso di eccesso ponderale può ulteriormente favorire lo stato proinfiammatorio tipico dell'obesità [7]. Nell'ambito delle adipochine prodotte dagli adipociti, in caso di obesità si verifica una ridotta produzione di adiponectina ed un'aumentata secrezione di leptina con i noti effetti di regolazione dei circuiti fame-sazietà. Inoltre questi ormoni svolgono anche funzioni immunoregolatorie [7].

L'adiponectina stimola la funzione delle cellule Natural Killer e la produzione di citochine da parte delle cellule mieloidi: ridotti livelli circolanti di adiponectina, come accade in caso di eccesso ponderale, potrebbero pertanto compromettere importanti funzioni dell'immunità innata.

La leptina ha un ruolo complesso in quanto, anzitutto quasi tutte le cellule del sistema immunitario esprimono il recettore per la leptina (LepR) e vengono stimulate da questo ormone. Inoltre alcune cellule come i linfociti T helper 1 e T helper 17 sono capaci di produrre leptina che può dunque agire in modo sistemico o paracrino [8]. Sembrerebbe inoltre che le citochine infiammatorie rappresentino uno stimolo sugli adipociti per la trascrizione dell'mRNA della leptina nonché per il rilascio dell'ormone preformato, alimentando di fatto la quota di leptina circolante [8]. Esiste dunque

un dialogo bidirezionale tra adipociti e cellule immunitarie mediato dalla leptina e dalle citochine proinfiammatorie. Nello specifico la leptina sembrerebbe agire sulle cellule dell'immunità innata favorendo la proliferazione e la produzione di mediatori dell'infiammazione da parte di monociti e macrofagi, oltre che la sopravvivenza, la chemiotassi e la secrezione di ROS da parte dei neutrofili [8]. Anche sulle cellule dell'immunità adattativa esercita un effetto antiapoptotico e favorisce il differenziamento dei linfociti T in senso proinfiammatorio [8]. Occorre però ricordare che in condizione di obesità si verifica iperleptinemia e leptino-resistenza per cui alcuni di questi effetti immunoregolatori potrebbero essere influenzati dalla desensitizzazione recettoriale tipica del fenomeno di resistenza all'ormone. Le alterazioni della competenza immunitaria associate a sovrappeso/obesità possono contribuire all'aumentata vulnerabilità delle donne sovrappeso/obese a sviluppare neoplasie, con trend che cresce con l'aumentare del peso corporeo. Questo può potenziare l'effetto pro-neoplastico su mammella ed endometrio dell'eccesso di estrone prodotto dagli adipociti. Pertanto il tessuto adiposo comunica tramite la produzione di citochine, interleuchine ed ormoni favorendo l'infiammazione cronica, modulando l'immunità con possibili ripercussioni sul rischio cardiovascolare, infettivo e neoplastico.

AUMENTO DI PESO IN MENOPAUSA: FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI E NON MODIFICABILI

Uno degli aspetti più critici e temuti durante la perimenopausa e postmenopausa è rappresentato dall'aumento di peso. Si tratta di un fenomeno complesso e multifattoriale determinato sia da fattori non modificabili come l'età, le variazioni ormonali, l'alterazione dei circuiti di fame e sazietà, i disturbi del sonno e la riduzione della spesa energetica, ma anche da fattori modificabili tra cui la sedentarietà e l'alimentazione (Fig.1). Quest'ultima gioca un ruolo fondamentale in quanto tende a predominare una minore aderenza ad una dieta bilanciata e salutare, un maggiore consumo di cibi processati, ricchi in grassi e poveri in fibre, tipici della dieta "Occidentale" e un

maggior ricorso ad alimenti consolatori (*comfort food*) per fronteggiare stati depressivi, ansia, tensione e disturbi del sonno configurando il cosiddetto *emotional eating*.

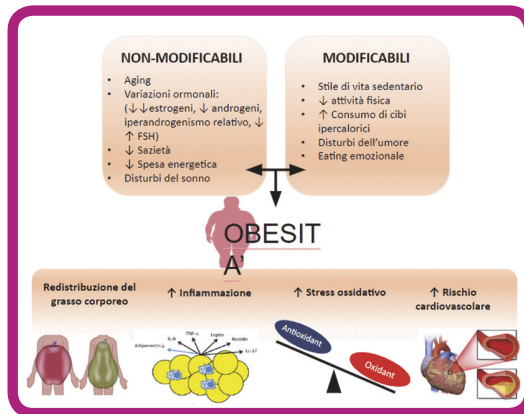


Fig.1 Fattori di rischio non modificabili e modificabili per obesità in menopausa.

INVECCHIAMENTO

Come anticipato, uno dei fattori non modificabili è rappresentato dall'*invecchiamento*. Diversi studi hanno mostrato un aumento del peso corporeo ed in particolare un incremento ponderale medio di circa 0.5 kg/anno durante la postmenopausa [9]. Tuttavia sembrerebbe che l'aumento di peso dipenda prevalentemente dalla condizione menopausale e non semplicemente dall'invecchiamento. Infatti nello studio SWAN condotto su 543 donne in pre e perimenopausa con un follow-up di 6 anni dall'ultimo ciclo mestruale è stato osservato un incremento del 6% della circonferenza vita e del 10% della massa grassa, risultato che rimaneva significativo anche dopo aver corretto per età [10].

ALTERATA REGOLAZIONE DEI MECCANISMI DI FAME-SAZIETÀ

Le variazioni ormonali ed in particolare la caduta dei livelli di estrogeni determinano un'alterazione dell'omeostasi energetica e della regolazione dei segnali di fame e sazietà. Infatti, poiché gli estrogeni agiscono sui recettori ER α presenti al livello ipotalamo-ipofisario inibendo il senso di fame, la caduta dei livelli estrogenici correlata alla menopausa può causare un aumento dei segnali orezzizzanti ed un aumento dell'intake calorico. Questo, accompagnato da una riduzione della spesa energetica e dell'attività fisica, determina un bilancio

energetico positivo [11].

COMPOSIZIONE CORPOREA

L'importanza degli estrogeni sulla composizione corporea è stata dimostrata in modelli sia animali che umani di menopausa indotta chirurgicamente. Ratti sottoposti a ovariectomia presentavano un aumentato introito alimentare, ridotta attività fisica e spesa energetica con maggiore incremento ponderale. Al contrario la terapia ormonale sostitutiva con estrogeni riduceva l'incremento di peso e la deposizione di grasso addominale indotti dalla menopausa chirurgica [12]. Analogamente, donne sottoposte a isteroannessiectomia presentavano un indice di massa corporea (IMC) e una circonferenza vita maggiore rispetto ai controlli con normale funzione ovarica [13]. Anche la stimolazione da parte del follicle stimulating hormone (FSH), aumentata nella menopausa e postmenopausa, sembra giocare un ruolo nel weight gain: infatti i recettori per l'FSH sono espressi anche nel grasso viscerale ed è stato osservato che la stimolazione con FSH sui preadipociti murini promuove la sintesi lipidica e la formazione di goccioline lipidiche [14].

IPERANDROGENISMO RELATIVO

L'iperandrogenismo relativo che si verifica in menopausa sembra avere un ruolo cruciale nella redistribuzione del grasso corporeo dalla regione glutea e femorale verso quella addominale e dal tessuto sottocutaneo a quello viscerale promuovendo l'accumulo di tessuto adiposo periviscerale addominale, pro-infiammatorio [15].

RIDUZIONE DEL METABOLISMO BASALE

Altri fattori correlati all'aumento del peso corporeo in menopausa sono rappresentati dalla riduzione del metabolismo basale e della quota di massa magra, come conseguenza del sopracitato ipoestrogenismo, dell'aumentata sedentarietà e riduzione dell'attività fisica. In particolare, in uno studio condotto su 6079 donne latino americane di età compresa tra 40-59 anni è stato osservato che quelle sedentarie, definite come coloro che praticavano attività fisica per meno di 30 minuti tre volte alla settimana presentavano una più alta preva-

lenza di obesità rispetto alle donne non sedentarie (20.9% vs 14.3%, $P < 0.0001$)^[16]. Analogamente, le donne sedentarie presentavano più frequentemente sintomi menopausali come vampate, disturbi del sonno, disordini psicologici, problemi urogenitali e sessuali valutati attraverso questionari validati, rispetto alle donne più attive [16]. Dunque uno stile di vita sano che consista soprattutto in una regolare attività fisica ed un'alimentazione corretta rappresentano dei fattori cruciali per il benessere della donna e per evitare l'incremento ponderale. In menopausa può aumentare il consumo di alimenti ipercalorici, cibi processati e ricchi di zuccheri semplici, talvolta utilizzati a scopo consolatorio, per attenuare condizioni di ansia, depressione, irritabilità o disturbi del sonno, configurando un pattern dietetico non equilibrato e di tipo emozionale^[17]. Il tessuto adiposo rappresenta un vero organo endocrino considerata la sua capacità di secernere adipochine, come la leptina e l'adiponectina e altre sostanze che includono le citochine proinfiammatorie. È stato dimostrato che durante la transizione menopausale le donne presentano un aumento dei markers infiammatori e che questi correlano con la quota di tessuto adiposo viscerale. Inoltre sembrerebbe che lo stato di ipoestrogenismo tipico della menopausa comporti un aumento di alcune citochine tra cui TNF- α , interleuchina 4, 6, 10 e 12^[18]. Tale stato proinfiammatorio è associato ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari e di demineralizzazione ossea, che sembrerebbe parzialmente reversibile attraverso l'uso della terapia ormonale sostitutiva, sottolineando l'importanza della quota estrogenica per controllare l'infiammazione cronica sistemica e le sue possibili conseguenze e comorbidità^[19].

STRESS OSSIDATIVO

Oltre allo stato proinfiammatorio, durante la menopausa si verifica un aumento dello stress ossidativo caratterizzato da una eccessiva produzione di radicali liberi e da un indebolimento delle difese antiossidanti, che dipende sia dall'aging che dalla riduzione dei livelli di estrogeni. Infatti, questi ultimi ad alte dosi inibiscono la 8-idrossilazione della guanina,

proteggendo il DNA dal danno ossidativo, mentre a basse dosi sembrano avere un effetto pro-ossidante causando rotture nel materiale genetico, formazione di addotti di DNA e ossidazione delle basi [20]. Confrontando donne in pre e post menopausa, nel secondo gruppo è stata osservata una maggiore concentrazione di citochine proinfiammatorie e di biomarkers pro-ossidanti come il 4-idrossinonenale e la malonaldeide^[21].

I DISTURBI DEL SONNO

L'eccesso di peso, l'obesità androide, lo stato infiammatorio cronico, i disturbi del sonno e lo stress ossidativo concorrono in modo indipendente e sinergico ad aumentare il rischio di insorgenza e progressione di diverse patologie metaboliche, come diabete mellito, dislipidemia e sindrome metabolica, nonché di osteoporosi, malattie cardiovascolari e neurodegenerative nelle donne in postmenopausa^[22].

I disturbi del sonno hanno una prevalenza variabile nelle donne e che aumenta con l'età, oscillando tra il 16-42% nelle donne in premenopausa, tra il 39-47% nelle donne in perimenopausa e tra il 35-60% nelle donne in postmenopausa^[23]. Pur non essendo attualmente noto quale sia l'esatta eziologia dei disturbi del sonno in menopausa sembrerebbe che siano causati da molteplici fattori come la riduzione dei livelli di estrogeni e i conseguenti sintomi vasomotori, depressione ed incremento ponderale soprattutto addominale. In merito ai sintomi vasomotori diversi studi hanno riportato un'associazione tra questi e i disturbi del sonno nelle donne in postmenopausa. In uno studio randomizzato su 217 donne sane in postmenopausa che soffrivano di sintomi vasomotori è stato osservato che coloro che avevano una più alta frequenza di hot flushes moderati o severi avevano maggiore probabilità di soffrire di insonnia, probabilmente a causa dei numerosi risvegli durante la notte^[24]. Inoltre, in uno studio trasversale su 107 donne in premenopausa e 51 in postmenopausa è stato dimostrato che queste ultime mostravano una peggiore qualità del sonno, si svegliavano più frequentemente durante la notte e avevano un sonno più irrequieto rispetto alle donne in premenopausa, laddove i disturbi del

sonno erano prevalentemente associati alla presenza di sintomi vasomotori [25]. Oltre l'insonnia, i disturbi del sonno di più frequente riscontro nella donna in menopausa includono i disturbi respiratori notturni in particolare la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (SAOS) [26]. Infatti, la menopausa è associata ad un aumentato rischio di SAOS, un disturbo del sonno caratterizzato da eventi apneici ricorrenti, con aumento della resistenza delle vie aeree superiori in presenza di sforzo respiratorio, che porta ad ipossia intermittente e frammentazione del sonno. Tale diagnosi viene posta con l'ausilio della polisonnografia che misura gli eventi di apnea e ipopnea attraverso cui viene calcolato l'apnea hypopnea index (AHI). È stato dimostrato che rispetto alle donne in premenopausa, quelle in peri e postmenopausa presentavano un valore di AHI maggiore del 21% e del 31% rispettivamente [27]. Inoltre, tra le donne che avevano iniziato la perimenopausa, per ogni anno menopausa si verificava un aumento dell'AHI del 4%. La SAOS è strettamente interconnessa con l'incremento ponderale e la sindrome metabolica: è stato dimostrato che la perdita di peso ottenuta con intervento sullo stile di vita o chirurgia bariatrica migliora gli indici di apnea notturna e, viceversa, il trattamento delle apnee notturne effettuato tramite CPAP (Continuous positive airway pressure) comporta un miglioramento del profilo metabolico. Pertanto il controllo del peso corporeo durante la transizione menopausale e la menopausa risulta utile ed auspicabile anche per prevenire e migliorare alcuni disturbi del sonno, come la SAOS [28].

Suggerimenti per il benessere della donna in postmenopausa

Dopo aver esaminato gli effetti sistemici dell'eccesso di peso e dello stato proinfiammatorio nella donna in postmenopausa è necessario fornire strumenti di prevenzione e trattamento utili nella pratica clinica (Fig.2). Il cardine dell'intervento sullo stile di vita è rappresentato dall'alimentazione. Purtroppo ad oggi non esistono linee guida nutrizionali specifiche per la condizione menopausale. Tuttavia, sulla scorta delle evidenze disponibili è possibile estendere alcune raccomandazioni dietetiche e suggerire alcuni regimi alimentari.

LA DIETA MEDITERRANEA

La dieta Mediterranea ad esempio è composta da cibi con proprietà anti-infiammatorie e antiossidanti, come l'olio extravergine d'oliva, frutta, verdura, cereali integrali, legumi, frutta secca. Diversi studi scientifici hanno mostrato come la dieta Mediterranea funzioni nel controllo del peso in menopausa, oltre che, come già noto, sul miglioramento dei parametri metabolici e sul rischio cardiovascolare [29-30].

In particolare, in uno studio trasversale su 481 donne in postmenopausa è stato osservato che una elevata aderenza alla dieta Mediterranea, valutata tramite il Mediterranean Diet Score, era associata ad un minore indice di massa corporea (IMC), circonferenza vita e rapporto vita-fianchi, mentre un pattern alimentare caratterizzato da un elevato consumo di carne rossa e un ridotto consumo di frutta secca, tè e caffè era associato a valori più elevati di questi parametri [29]. Un altro studio su 8954 donne spagnole in peri e postmenopausa ha mostrato che un'elevata aderenza alla dieta mediterranea era associata ad una ridotta prevalenza e ad un più basso rischio di essere sovrappeso o obesi [30]. Inoltre l'elevato consumo di fibre, tipico della dieta Mediterranea sembra essere inversamente associato ai sintomi vasomotori menopausali. Sulla base di queste evidenze, la dieta Mediterranea rappresenta un regime alimentare sostenibile e salutare in menopausa [31], purché la quantità calorica sia bilanciata rispetto al livello di attività fisica e abbia una corretta distribuzione temporale.

CRONONUTRIZIONE E TEMPO IDEALE

"Quando" si mangia è altrettanto importante di "quanto" si mangia. Le ore serali potenziano al massimo l'effetto negativo della quantità calorica. La crononutrizione sostiene il buon senso antico nel raccomandare cene molto leggere e anticipate rispetto alle abitudini alimentari correnti, anche italiane, in cui la cena tende ad essere ricca e in tarda serata. Questo potenzia gli effetti negativi dell'elevata introduzione calorica, aumentando anche i disturbi del sonno che a loro volta sono massimamente proinfiammatori e potenti nel condizionare una complessa regolazione neurovegetativa ed emozionale.





Alimentazione 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La dieta Mediterranea è un regime dietetico salutare e sostenibile in postmenopausa ➤ Bere almeno 2 litri d'acqua al giorno ➤ Consumare con moderazione cibi ricchi di calcio come latte, latticini, semi, noci e legumi ➤ Consumare cereali e legumi previo ammollo e cottura per ridurre il contenuto di fitati ➤ Consumare alimenti ricchi di magnesio come verdure a foglia verde, legumi, noci e semi per contrastare i sintomi menopausali
Vitamina D 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Consumare con moderazione cibi ricchi di vitamina D come salmone fegato e formaggio ➤ Esporsi al sole per almeno 15 minuti 3 volte alla settimana in assenza di fattori di rischio ➤ Assumere supplementi di vitamina D in base ai livelli plasmatici e all'età
Microbiota intestinale 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Prediligere una dieta sana e varia per favorire l'equilibrio del microbiota intestinale ➤ Una supplementazione con probiotici a base di <i>Lactobacillus</i> spp. può avere un effetto positivo sulle ossa, sull'endometrio, sui fattori di rischio cardiovascolari e ridurre i sintomi associati alla menopausa
Attività fisica 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Svolgere attività fisica regolarmente ➤ Preferire allenamenti misti (aerobici e di resistenza)
Cronotipo e Crononutrizione 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Concentrare l'introito calorico nella prima parte della giornata ➤ Limitare l'assunzione di cibo nel pomeriggio-sera

Fig.2. Consigli pratici nella gestione clinica e nutrizionale della donna in postmenopausa.

LE RACCOMANDAZIONI ALIMENTARI PRATICHE

Sono raccomandati:

- una buona idratazione bevendo almeno 2 litri d'acqua al giorno così come l'introito di calcio consigliato è 1200 mg/die nelle donne ≥ 50 anni^[32]. A tale scopo si consiglia di consumare cibi ricchi in calcio quali latte, latticini, semi e noci, legumi e vegetali per il benessere delle ossa e per prevenire l'osteoporosi^[33]. A tale proposito si ricorda che alcuni cibi come cereali e legumi sono ricchi di fitati che riducono l'assorbimento di calcio, e pertanto necessitano di essere consumati previo trattamento di ammollo e cottura.

Una supplementazione di 25 g /die di soia contenente circa 75 mg di isoflavoni sembrerebbe efficace nel contrastare i sintomi genitourinari correlati alla menopausa^[34]. Tuttavia poiché i dati presenti ad oggi in letteratura in merito alla sicurezza sono contrastanti un consumo eccessivo di prodotti a base di soia non è raccomandato.

Una supplementazione con magnesio dagli 800 ai 1200 mg/die sembra essere associata ad una riduzione di sintomi menopausali quali vampate di calore, insonnia, palpitazioni e irritabilità per cui si incoraggia il consumo in menopausa di alimenti ricchi di magnesio quali verdure a foglia verde, legumi, noci e semi^[35].

La vitamina D

In postmenopausa si riscontrano frequentemente inadeguati livelli di vitamina D come conseguenza della dieta, dello stile di vita, della variazione della composizione corporea e della ridotta attività fisica. Adeguati livelli di vitamina D sono necessari per il mantenimento

della *bone mineral density* (BMD), per l'omeostasi delle cellule del sistema immunitario e per contrastare alterazioni metaboliche come dislipidemia, iperglicemia e sindrome metabolica. Le raccomandazioni dietetiche spesso non sono seguite correttamente dal momento che i cibi ricchi in colescalciferolo sono limitati e particolarmente grassi, come fegato, salmone, burro e formaggi. Inoltre dovrebbero essere consumati quotidianamente ed in grandi quantità per raggiungere il fabbisogno giornaliero di vitamina D^[36]. Lo stile di vita occidentale caratterizzato da una dieta povera in vitamina D, scarsa esposizione solare e attività svolte prevalentemente in ambienti chiusi giustifica la diffusione dell'ipovitaminosi D, che per le sue implicazioni cliniche in postmenopausa richiede precise raccomandazioni:

- Le donne senza specifici fattori di rischio dovrebbero regolarmente esporsi al sole per 15 minuti, 3-4 volte alla settimana durante le ore di sole per stimolare la produzione endogena di vitamina D^[37].
- In alternativa esistono diversi tipi di supplementi a base di vitamina D, che differiscono per composizione, dosaggio e frequenza di assunzione raccomandati da diverse società scientifiche.
- Le più recenti linee guida sulla diagnosi e trattamento dell'osteoporosi postmenopausale suggeriscono di mantenere i livelli sierici di 25-OH-vitamina D tra 30-50 ng/ml ricorrendo in condizioni di carenza ad una supplementazione con colescalciferolo di 1000-2000 UI/die^[32].
- È stato recentemente dimostrato che per valori plasmatici >40 ng/ml la 25-OH-vitamina D abbia effetti pleiotropici e benefici sul sistema muscolo-

scheletrico, immunitario e sul metabolismo glicolipidico. Pertanto si consiglia di modulare la posologia di colecalciferolo per ottenere e mantenere valori plasmatici >40 ng/ml [38].

MICROBIOTA INTESTINALE

Un altro elemento da considerare nel benessere della donna in menopausa è rappresentato dal microbiota intestinale. Esso è costituito prevalentemente da Firmicutes e Bacteroidetes con una minoranza rappresentata invece da Actinobacteria e Proteobacteria [39]. Esiste un rapporto di simbiosi, o meglio, di mutualismo tra il microbiota e l'ospite. Quest'ultimo fornisce ai microorganismi nutrienti e protezione mentre i batteri garantiscono la produzione di alcune vitamine (B2, B12, K e acido folico), la protezione dalla colonizzazione da parte dei microorganismi patogeni e la capacità di fermentare alcuni carboidrati indigeribili [39]. Contribuisce inoltre alla riparazione delle giunzioni strette (tight junctions) tra gli enterociti, contribuendo al mantenimento della fisiologica funzione della parete intestinale come frontiera selettiva e dinamica. La composizione del microbiota intestinale è stabilita sia geneticamente che da fattori esterni come il tipo di parto e di allattamento, la crescita e l'invecchiamento, l'esercizio fisico, patologie concomitanti, uso di farmaci, anche se il fattore modificabile principalmente coinvolto sembra essere l'alimentazione [40]. Inoltre alterazioni della composizione del microbiota sono state rintracciate e possono assumere un ruolo nella patogenesi di numerose condizioni morbose, tra cui malattie cardiovascolari, neoplasie ormono dipendenti, tumore della mammella in primis, sindrome dell'intestino irritabile, malattie neurodegenerative e diverse patologie metaboliche come il diabete mellito e l'obesità, nonché in alcune condizioni cliniche tipiche della menopausa [39].

L'estroboloma indica la parte del microbiota intestinale capace di metabolizzare gli estrogeni. Il microbiota è un importante regolatore della quota degli estrogeni circolanti attraverso la secrezione di beta-glucuronidasi, un enzima batterico che deconiuga gli estrogeni e i fitoestrogeni nelle loro forme attive che possono essere riassorbite a livello inte-

stinale e traslocate nel sistema circolatorio. Quando questo processo è alterato per una condizione di disbiosi, caratterizzata da una ridotta diversità microbica, la ridotta deconiugazione può contribuire a determinare una riduzione dei livelli di estrogeni circolanti. In tal senso può modificare anche l'effetto di estrogeni esogeni, usati sia nei contraccettivi, sia in terapie ormonali sostitutive postmenopausali.

In particolare i metaboliti di estrogeni e fitoestrogeni agiscono sui propri recettori in siti a distanza come l'epitelio vaginale dove determinano un aumento dello spessore epiteliale e della secrezione di muco, nonché della quota di lactobacilli che producendo acido lattico a partire dal glicogeno favoriscono la fisiologica acidità del pH vaginale. In condizioni di disbiosi come avviene nella menopausa, la ridotta produzione di metaboliti attivi a livello intestinale da parte dei microrganismi può comportare un peggioramento dell'ipoestrogenismo con conseguenze sistemiche [41].

In letteratura vi sono diverse evidenze in merito al possibile utilizzo di probiotici come accessibile e sicura strategia nel trattamento di patologie e condizioni correlate alla menopausa. Formulazioni orali di probiotici che includano *Lactobacillus ssp. casei*, *helveticus*, *rhamnosus*, e *reuteri* sembrano avere effetti pleiotropici benefici sulla salute femminile [42-46]. In particolare nel:

- promuovere l'assorbimento di calcio intestinale e rallentare un'ulteriore riduzione della BMD in donne a rischio di osteoporosi o con osteopenia [42-43];
- contrastare i sintomi genitourinari che frequentemente si associano alla terapia di blocco ormonale del cancro al seno [44];
- garantire un pH vaginale acido, attraverso la produzione di acidi organici e la riduzione di batteri patogeni che rappresentano inoltre un fattore di rischio per iperplasia endometriale [45]; infine
- migliorare insulinoresistenza, dislipidemia ed infiammazione e dunque riducendo il rischio cardiometabolico e neurodegenerativo della donna in postmenopausa [46].

ATTIVITÀ FISICA

L'attività fisica rappresenta uno strumento imprescindibile per la salute della donna in menopausa, che a causa della condizione di ipoestrogenismo presenta un rischio cardiovascolare aumentato rispetto all'età fertile. L'attività fisica può ridurre l'infiammazione e lo stress ossidativo attraverso diversi meccanismi che includono una ridotta formazione di ROS, un'aumentata produzione di enzimi che riparano il DNA e di proteine antiossidanti ed una riduzione delle citochine proinfiammatorie che includono TNF- α , proteina C reattiva e interleuchina 6 [47]. Pertanto l'esercizio fisico dovrebbe essere incluso nelle raccomandazioni di stile di vita durante la menopausa, anche se non vi sono evidenze univoche in merito alla tipologia di esercizio fisico da praticare.

L'allenamento aerobico – almeno 30 minuti al giorno di camminata veloce è stato ampiamente raccomandato in menopausa e post menopausa grazie al suo effetto positivo sui fattori di rischio cardiovascolari. Tuttavia una recente revisione sistematica di 65 studi ha evidenziato che tra attività aerobica, allenamento dinamico di resistenza e allenamento combinato, quest'ultimo sembrerebbe associato ad un impatto più significativo in termini di miglioramento della pressione arteriosa sistolica e diastolica rispetto al solo allenamento aerobico o di resistenza suggerendo l'utilità di un approccio misto nella donna in postmenopausa [48].

L'esercizio fisico sembra avere un ruolo protettivo e migliorativo sulla salute scheletrica e sulla BMD. Partendo dal presupposto che in studi su animale è stata osservata una relazione diretta tra intensità dell'esercizio svolto e BMD, tale valutazione è stata estesa anche a donne in post menopausa. Analizzando 53 trials e confrontando l'effetto di esercizio a bassa o alta intensità sulla BMD in donne in postmenopausa è stato osservato che allenamenti ad alta intensità rappresentano uno stimolo più efficace sulla BMD della colonna lombare, rispetto ad allenamenti a bassa intensità, suggerendo questa tipologia di allenamento in donne in postmenopausa a rischio di osteoporosi [49].

CRONOTIPO E CRONONUTRIZIONE

Il concetto di orologio circadiano e di cronotipo sta conquistando crescente interesse. Si tratta di un sistema biochimico sincronizzato con il ciclo solare di luce e buio che regola diverse funzioni dell'organismo permettendo che esse siano svolte in specifici momenti della giornata come ad esempio il mantenimento dell'omeostasi glucidica durante il lungo periodo di digiuno notturno. Si tratta di un sistema estremamente dinamico dal momento che diversi fattori influenzano l'orologio biologico tra cui: età, etnia, genetica, esposizione alla luce o al buio, turni lavorativi, jetlag e crononutrizione [50]. È stato osservato come una desincronizzazione di questo sistema sia associata a diverse patologie croniche tra cui malattie cardio-metaboliche ed obesità. Sembra avere un ruolo cruciale anche nella salute femminile ed in particolare nell'epoca di inizio della menopausa [50-51].

In uno studio condotto su 80 840 donne con un follow up di 22 anni è stata studiata l'associazione tra lavoro con turni notturni ed età di insorgenza della menopausa. È stato osservato che coloro che avevano effettuato turni notturni per più di 20 mesi avevano un rischio maggiore di menopausa precoce rispetto alle donne che avevano svolto solo turni diurni. Questo suggerisce che fattori come l'esposizione notturna a luci artificiali, e/o l'alterazione del normale ritmo secretivo di ormoni come il cortisolo o la melatonina potrebbero determinare una cronica deregolazione della funzione ovarica [51].

Pur non essendoci al momento delle evidenze specifiche sulle donne in post menopausa è stato osservato che i soggetti definiti "serotini" ovvero coloro che svolgono la maggior parte delle attività e manifestano maggiore energia nella seconda parte della giornata sono più frequentemente obesi, praticano meno attività fisica e soffrono più spesso di patologie quali diabete mellito, sindrome metabolica, sarcopenia e malattie cardiovascolari rispetto ai soggetti cosiddetti "mattutini" [52-53]. Analogamente è stato dimostrato che i soggetti mattutini che si sottopongono ad un programma dietetico perdono più peso e mantengono la perdita di peso più a lungo dei

soggetti con cronotipo serale^[54]. Inoltre nell'ambito della crononutrizione si è visto come i cosiddetti "early eaters", coloro che consumano il pasto principale nella prima metà della giornata, abbiano un rischio minore di essere obesi rispetto ai "late eaters" così come una maggiore perdita di peso sia dopo dieta ipocalorica che dopo interventi di chirurgia bariatrica^[55].

Pertanto estendendo questi concetti anche alla donna in postmenopausa, avere un cronotipo mattutino e ridurre l'introito calorico nella seconda metà della giornata potrebbe avere effetti positivi in particolare sul peso corporeo e sul rischio cardiovascolare.

CONCLUSIONI

L'incremento ponderale e l'obesità, così come le comorbidità correlate all'eccesso di peso che includono patologie cardiovascolari e metaboliche, sono frequenti nella donna in menopausa. Tali condizioni riconoscono una genesi multifattoriale e necessitano di un'attenzione clinica specifica. Sulla scorta di questi suggerimenti sarà dunque necessario elaborare delle vere e proprie raccomandazioni, non solo di carattere nutrizionale, che siano specificamente destinate alle donne in postmenopausa al fine di prevenire e trattare l'eccesso di peso, le patologie ad esso associate e i disturbi correlati.

DICHIARAZIONI

Approvazione etica e consenso alla pubblicazione - Non applicabile.

Consenso alla pubblicazione - Non applicabile.

Politica di condivisione di dati e materiali - Non applicabile.

Conflitti d'interesse - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Interessi finanziari personali - Gli autori non hanno conflitti d'interesse da dichiarare. Finanziamenti - Non applicabile.

Occupazione - Non applicabile.

Altri interessi contrastanti - Nessun interesse contrastante.

Contributo degli autori - Non applicabile.

Ringraziamenti - Non applicabile.

BIBLIOGRAFIA **CONTROLLARE BENE I NUMERI**

- Minkin, M. J. 2019. Menopause: Hormones, lifestyle, and optimizing aging. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 46 (3): 501–14. doi: 10.1016/j.ogc.2019.04.008
- Honour, J. W. 2018. Biochemistry of the menopause. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine* 55 (1): 18–33. doi: 10.1177/0004563217739930
- Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol.* 2004;160(9):912-922
- North American Menopause Society. *Menopause Practice: A Clinician's Guide*. 5th ed. Mayfield Heights, OH: North American Menopause Society; 2014
- Karvonen-Gutierrez C, Kim C. Association of mid-life changes in body size, body composition and obesity status with the menopausal transition. *Healthcare (Basel)*. 2016 Jul 13;4(3):42. 4
- Clara Ruiz-Fernández, Vera Francisco, Jesus Pino, Antonio Mera, Miguel Angel González-Gay, Rodolfo Gómez, Francisca Lago, Oreste Gualillo. Molecular Relationships among Obesity, Inflammation and Intervertebral Disc Degeneration: Are Adipokines the Common Link? *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 25;20(8):2030
- Milner JJ., Beck MA. Micronutrients, immunology and inflammation. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc.* 2012 May; 71(2):298-306
- Guglielmi V, Colangeli L, D'Adamo M, Sbraccia P. Susceptibility and Severity of Viral Infections in Obesity: Lessons from Influenza to COVID-19. Does Leptin Play a Role? *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 20;22(6):3183
- Guthrie JR, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric* 1999;2:205–11
- Sowers MF, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:895–901
- Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev* 2013;34:309–38
- Karvonen-Gutierrez C, Kim C. Association of mid-life changes in body size, body composition and obesity status with the menopausal transition. *Healthcare* 2016;4:42
- Cooper R, Kuh D, Hardy R, Power C. Is there an association between hysterectomy and subsequent adiposity? *Maturitas* 2007;58:296–307
- Liu XM, Chan HC, Ding GL, Cai J, Song Y, Wang TT, et al. FSH regulates fat accumulation and redistribution in aging through the Gai/Ca2+/CREB pathway. *Aging Cell* 2015;14:409–20
- Lumsden MA, Hor K. Impact of obesity on the health of women in midlife. *Obstet Gynaecol* 2015;17:201–8
- Blumel JE, Fica J, Chedraui P, Mezones-Holguin E, Zuniga MC, Witis S, et al. Sedentary lifestyle in middle-aged women is associated with severe menopausal symptoms and obesity. *Menopause* 2016;23:488–93
- Chopra S, Sharma K, Ranjan P, Malhotra A, Vikram N, Kumari A. Weight management module for perimenopausal women: a practical guide for gynecologists. *J MidLife Health* 2019;10:165–72

18. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, et al. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1104–10
19. McLean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteopros Rep* 2009;7:134–9
20. Wang Z, Chandrasena ER, Yuan Y, Peng KW, Van Breemen RB, Thatcher GRJ, et al. Redox cycling of catechol estrogens generating apurinic/apyrimidinic sites and 8-oxo-deoxyguanosine via reactive oxygen species differentiates equine and human estrogens. *Chem Res Toxicol* 2010;23:1365–73
21. Signorelli SS, Neri S, Sciacchitano S, Di Pino L, Costa MP, Marchese G, et al. Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas* 2006;53:77–82
22. Rosano GMC, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric* 2007;10(suppl 1):19–24
23. Kravitz HM, Joffe H. 2011. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 38(3): 567–586
24. Ensrud KE, Stone KL, Blackwell TL, Sawaya GF, Tagliaferri M, Diem SJ, Grady D. 2009. Frequency and severity of hot flashes and sleep disturbance in postmenopausal women with hot flashes. *Menopause.* 16(2):286–292
25. Lampio L, Polo-Kantola P, Polo O, Kauko T, Aittokallio J, Saaresranta T. 2014. Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms. *Menopause.* 21(11):1217–1224
26. Guidozi F. 2013. Sleep and sleep disorders in menopausal women. *Climacteric.* 16(2):214–219
27. Mirer AG, Young T, Palta M, et al. Sleep-disordered breathing and the menopausal transition among participants in the Sleep in Midlife Women Study. *Menopause* 2017;24:157–62
28. Pugliese G, Barrea L, Laudisio D, Salzano C, Aprano S, Colao A, Savastano S, Muscogiuri G. Sleep Apnea, Obesity, and Disturbed Glucose Homeostasis: Epidemiologic Evidence, Biologic Insights, and Therapeutic Strategies. *Curr Obes Rep.* 2020 Mar;9(1):30-38
29. Papavagelis, C., E. Avgeraki, A. Augoulea, K. Stamatelopoulos, I. Lambrinouadaki, and M. Yannakoulia. 2018. Dietary patterns, Mediterranean diet and obesity in postmenopausal women. *Maturitas* 110:79–85. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.02.001
30. Sayon-Orea, C., S. Santiago, M. Cuervo, M. A. Martinez-Gonzalez, A. Garcia, and J. A. Martinez. 2015. Adherence to Mediterranean dietary pattern and menopausal symptoms in relation to overweight/ obesity in Spanish perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 22:750–7
31. Herber-Gast, G. C., and G. D. Mishra. 2013. Fruit, Mediterranean-style, and high-fat and -sugar diets are associated with the risk of night sweats and hot flushes in midlife: Results from a prospective cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 97 (5):1092–9. doi: 10.3945/ajcn.112.049965
32. Pauline M Camacho, Steven M Petak, Neil Binkley, Dima L Diab, Leslie S Eldeiry, Azeez Farooki, Steven T Harris, Daniel L Hurley, Jennifer Kelly, E Michael Lewiecki, Rachel Pessah-Pollack, Michael McClung, Sunil J Wimalawansa, Nelson B Watts American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update *Endocr Pract.* 2020 May;26(Suppl 1):1-46
33. Barrea L, Pugliese G, Laudisio D, Colao A, Savastano S, Muscogiuri G. Mediterranean diet as medical prescription in menopausal women with obesity: a practical guide for nutritionists. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61(7):1201-1211
34. Fatemeh Abdi , Fatemeh Alsadat Rahnamaei , Nasibeh Roozbeh , Reza Pakzad Impact of phytoestrogens on treatment of urogenital menopause symptoms: A systematic review of randomized clinical trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Jun;261:222-235
35. Haeseong Park , Rui Qin, Thomas J Smith, Pamela J Atherton, Debra L Barton, Keren Sturtz, Shaker R Dakhil, Daniel M Anderson, Kathleen Flynn, Suneetha Puttabasavaiah, Nguyet Anh Le-Lindqwister, Gilbert D A Padula, Charles L Loprinzi. North Central Cancer Treatment Group N10C2 (Alliance): a double-blind placebo-controlled study of magnesium supplements to reduce menopausal hot flashes. *Menopause.* 2015 Jun;22(6):627-32
36. Cashman KD. Vitamin D deficiency: defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. *Calcif Tissue Int* 2020; 106: 14–29
37. Pérez-López FR, Brincat M, Erel CT, et al. European menopause and andropause society position statement: vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas* 2012; 71: 83–88
38. Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord.* 2017 Mar;22(1):27-41
39. Gill, S. R., M. Pop, R. T. Deboy, P. B. Eckburg, P. J. Turnbaugh, B. S. Samuel, J. I. Gordon, D. A. Relman, C. M. Fraser-Liggett, and K. E. Nelson. 2006. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science (New York, N.Y.)* 312 (5778):1355–9
40. Quigley, E. M. M. 2017. Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management: Are we there yet? *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* 14 (5):315–20
41. James M Baker 1, Layla Al-Nakkash 2, Melissa M Herbst-Kralovetz. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas* 2017 Sep;103:45-53
42. Nilsson AG, Sundh D, Bäckhed F, Lorentzon M. *Lactobacillus reuteri* reduces bone loss in older women with low bone mineral density: a randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial. *J Intern Med.* 2018; 284:307-317
43. Morato-Martínez M, López-Plaza B, Santurino C, Palma-Milla S, Gómez-Candela C. A Dairy Product to Reconstitute Enriched with Bioactive Nutrients Stops Bone Loss in High-Risk Menopausal Women without Pharmacological Treatment. *Nutrients.* 2020; 12:2203
44. Marschalek J, Farr A, Marschalek ML, et al. Influence of Orally Administered Probiotic *Lactobacillus* Strains on Vaginal Microbiota in Women with Breast Cancer during Chemotherapy: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blinded Pilot Study. *Breast Care (Basel).* 2017; 12:335-339
45. Chenoll E, Moreno I, Sánchez M, et al. Selection of New Probiotics for Endometrial Health. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 9:114
46. Szulinska M, Loniewski I, Skrypnik K, et al. Multispecies Probiotic Supplementation Favorably Affects Vascular Function and Reduces Arterial Stiffness in Obese Postmenopausal Women-A 12-Week Placebo-Controlled and Randomized Clinical Study. *Nutrients.* 2018; 10(11)

47. Frias-Toral E, Chapela S, Carignano M, Moretti D, Martinuzzi A, Rodríguez-Veintimilla D, Guerrero M, Pugliese G, Muscogiuri G, Barrea L. Mediterranean Diet and Physical Activity for Successful Aging: An Update for Nutritionists and Endocrinologists. *Endocrines* 2021
48. Andrés F Loaiza-Betancur, Iván Chulvi-Medrano, Víctor A Díaz-López, Cinta Gómez-Tomás. The effect of exercise training on blood pressure in menopause and postmenopausal women: A systematic review of randomized controlled trials. *Maturitas*. 2021 Jul;149:40-55. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.05.005. Epub 2021 May 24
49. Melanie Kistler-Fischbacher, Benjamin K Weeks, Belinda R Beck. The effect of exercise intensity on bone in postmenopausal women: A meta-analysis. *Bone*. 2021 Feb;143:115697
50. Albrecht U. The circadian clock, metabolism and obesity. *Obes Rev*. 2017 Feb;18 Suppl 1:25-33
51. Stock D, J A Knight, J Raboud, M Cotterchio, S Strohmaier, W Willett, A H Eliassen, B Rosner, S E Hankinson, E Schernhammer. Rotating night shift work and menopausal age. *Hum Reprod*. 2019 Mar 1;34(3):539-548
52. Muscogiuri G, Barrea L, Aprano S, Framondi L, Di Matteo R, Altieri B, Laudisio D, Pugliese G, Savastano S, Colao A. Chronotype and cardio metabolic health in obesity: does nutrition matter? *Int J Food Sci Nutr*. 2021 Mar 24:1-9
53. Ji Hee Yu 1, Chang-Ho Yun, Jae Hee Ahn, Sooyeon Suh, Hyun Joo Cho, Seung Ku Lee, Hye Jin Yoo, Ji A Seo, Sin Gon Kim, Kyung Mook Choi, Sei Hyun Baik, Dong Seop Choi, Chol Shin, Nan Hee Kim Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1494-502
54. Kathryn M Ross, J Graham Thomas, Rena R Wing. Successful weight loss maintenance associated with morning chronotype and better sleep quality. *J Behav Med*. 2016 Jun;39(3):465-71
55. Hassan S Dashti, Puri Gómez-Abellán, Jingyi Qian, Alberto Esteban, Eva Morales, Frank A J L Scheer, Marta Garaulet Late eating is associated with cardiometabolic risk traits, obesogenic behaviors, and impaired weight loss. *Am J Clin Nutr*. 2020 Oct 6;113(1):154-161