

Proposta d'estratègies de recerca en nutrició personalitzada en estadis clau de l'envelliment reproductiu femení dirigides al benestar durant la postmenopausa

Proposal of research strategies in personalized nutrition in key stages of female reproductive ageing aimed at women's well-being during postmenopause

FRANCESC PUIGGRÒS I ANTONI CAIMARI

Eurecat, Centre Tecnològic de Catalunya. Àrea Biotecnològica

RESUM: L'aplicació de la nutrició de precisió dirigida a dones perimenopàusiques i postmenopàusiques es percep com un cas d'aplicació concreta d'alt interès per generar coneixement quant a l'impacte de la nutrició en les alteracions inherents al procés d'envelliment reproductiu. El disseny d'intervencions nutricionals innovadores i l'aposta per generar aliments funcionals o nutracèutics en el marc d'aquests patrons és una oportunitat que, per raons demogràfiques, ha de poder permetre una adopció d'hàbits nutricionals preventius, en etapes prèvies al declivi de la fertilitat (perimenopausa), i correctius, en els factors de risc descrits durant la perimenopausa i la postmenopausa, que afavoreixin el benestar i la salut de la dona al llarg del temps.

Per això, l'àmbit de la recerca farà ús combinat de les tecnologies òmiques, les eines informàtiques i la intelli-

ABSTRACT: *The application of precision nutrition targeted at peri- and postmenopausal women is considered a highly interesting field for generating knowledge about the impact of nutrition on inherent alterations in the reproductive ageing process. The design of innovative nutritional interventions and the development of functional foods or nutraceuticals within this framework provide an opportunity that, for demographic reasons, should enable the adoption of preventive nutritional habits during pre-fertility-decline stages (perimenopause), and corrective measures for the risk factors present in peri- and postmenopause, improving women's well-being and health over time.*

Therefore, research in this field should employ a combined use of omics technologies, computational tools

gència artificial per emetre recomanacions automatitzades precises a escala grupal en funció dels metabotips —grups de persones amb metabolismes similars— obtinguts. És a dir, integrarà les dades fenotípiques generades mitjançant l'aplicació de la metabolòmica, la metagenòmica i la utilització de biomarcadors clàssics de salut, el perfil genètic i epigenètic, els hàbits i registres dietètics i l'estil de vida.

PARAULES CLAU: dona, (peri)menopausa, nutrició de precisió, nutrició personalitzada, metabotips, enterotips, tecnologies òmiques.

and artificial intelligence to provide precise automated recommendations for metabotype-based groups – groups of individuals with similar metabolisms. This requires the integration of phenotypic data obtained by application of metabolomics and metagenomics, and the use of classic health biomarkers, genetic and epigenetic profiles, dietary habits and records, and lifestyles.

KEYWORDS: women, (peri)menopause, precision nutrition, personalized nutrition, metabotypes, enterotypes, omics technologies.

LA MENOPAUSA I ESTADIS ANTERIORS

La menopausa es defineix com l'absència de períodes menstruals durant dotze mesos consecutius i determina, per a la dona, el canvi de l'estat reproductor al no reproductor (WHO, 1996). Amb un inici variable, la menopausa natural es sol iniciar entre els quaranta-cinc i els cinquanta-cinc anys com a etapa normal del procés d'envelliment de la dona (Santoro *et al.*, 2007; WHO, 1996). Una etapa condicionada per alteracions hormonals i conseqüències sobre el sistema cardiovascular associats a obesitat abdominal, resistència a la insulina, disminució de la despesa energètica, disfunció endotelial, hipertensió i dislipèmia, així com per un increment de l'estat inflamatori en patologies característiques d'aquesta etapa de la vida com l'osteoporosi, produïda per la progressiva pèrdua de la densitat mineral òssia (Chalvon-Demersay *et al.*, 2017).

Tanmateix, existeixen un conjunt de modificacions clíniques que s'esdevenen amb anterioritat, uns quatre anys abans d'apreciar irregularitats en el cicle menstrual o vuit anys abans de la detecció de canvis hormonals. En conjunt, aquesta etapa es coneix com a transició menopàusica o perimenopausa i es considera l'inici de l'envelliment reproductiu (Gordon *et al.*, 2019). La perimenopausa compren tres estadis: la transició preliminar, amb irregularitats en el cicle menstrual; la transició posterior, amb amenorrea, amb intervals d'amenorrea de més de seixanta dies en els dotze mesos anteriors, i la postmenopausa preliminar, marcada pel primer any sense menstruació, considerada el punt de partida de la postmenopausa. Aquest tercer estadi és, per consens, el punt temporal de partida de l'etapa coneguda com a postmenopausa (Harlow *et al.*, 2012).

El procés d'envelliment reproductiu va lligat a la fluctuació dels nivells hormonals d'estrògens (Kermath i Gore, 2012) i, de la mateixa forma que a partir de la menopausa, l'etapa anterior de perimenopausa també va unida a un estat d'estrès oxidatiu com a factor de risc de patologies silencioses com l'osteoporosi, l'aterosclerosi i les conegudes manifestacions somatovegetatives com els cops de calor (fogots), sudoració nocturna, palpitació cardíaca i alteracions del son (Žitňanová *et al.*, 2011). També en un pla epidemiològic, la literatura descriu que entre el 45 i el 68% de dones perimenopàusiques mostren símptomes depressius comparades amb el 28-31% de dones premenopàusiques (Maki *et al.*, 2019), la qual cosa suggereix el lligam entre l'envelliment reproductiu i la modulació cognitiva (Brinton *et al.*, 2015). En aquest sentit, les modulacions hormonals s'originen per l'alteració del complex sistema de retroalimentació entre el cervell, la glàndula pituïtària i el tracte reproductiu, el que es coneix com eix hipotàlem-pituïtari-gonadal (o HPG) i que regula el cicle reproductiu. L'hipotàlem sintetitza i allibera l'hormona alliberadora de gonadotropina (Gn-RH) de les neurones i aquesta indica a la glàndula pituïtària anterior que sintetitzi i secreti l'hormona estimulant del fol·licle (FSH) i l'hormona luteïnitzant (LH) en el torrent sanguini central (Hale, Robertson i Burger, 2014; Koebele i Bimonte-Nelson, 2016). Amb l'edat, la reducció del nombre de fol·licles i també dels nivells de components clau del sistema de retroalimentació comporten, entre altres canvis endocrins, la dràstica

«La menopausa natural es sol iniciar entre els quaranta-cinc i els cinquanta-cinc anys.»

secreció cíclica dels nivells d'estrògens, principalment 17 β -estradiol, i l'inici de patrons d'ovulació irregulars (Han *et al.*, 2010).

En conjunt, la transició a la menopausa —lligada a desregulació hormonal i afectació metabòlica i alteracions en l'eix HPG— i la posterior etapa postreproductiva s'acompanyen de canvis fisiològics, de comportament i cognitius que poden afectar la qualitat de vida (Hale, Robertson i Burger, 2014; Koebele i Bimonte-Nelson, 2016).

Es posa en relleu, doncs, la necessitat de considerar el dimorfisme de gènere com a aspecte clau en la recerca per entendre la resposta diferencial entre dona i home davant reptes en la seva homeòstasi. La transició a la menopausa, segurament, esdevé el paradigma d'aquest dimorfisme, amb una distribució i/o acumulació del greix en la dona que implica un major risc d'obesitat en dones (Shapira, 2013). Alhora, en etapes anteriors, la dona sembla que té una millor resposta a dietes de reducció de pes, amb les quals perd més greix abdominal inferior, i una millor resposta a dietes hiperproteiques en oposició amb dietes riques en carbohidrats, més risc derivat del sedentarisme que beneficis per l'exercici, una tendència a la manifestació retardada de l'obesitat central, síndrome metabòlica, diabetis, malalties cardiovasculars i certs càncers, però que s'accelera un cop ha passat la menopausa (Shapira, 2013). Tot plegat, suggereix la necessitat de diferents perspectives metabòliques i cronològiques per a la prevenció/intervenció, amb especial èmfasi en modulacions de l'estil de vida en general i de la nutrició predictiva, preventiva i personalitzada en particular.

MICROBIOTA INTESTINAL, MENOPAUSA I PROBIÒTICS

D'altra banda, la microbiota també és un aspecte que recentment s'ha vist que cal considerar pel que fa al binomi menopausa i salut de la dona. La literatura mostra canvis significatius en la microbiota intestinal (MI) entre dones premenopàusiques i postmenopàusiques (Santos-Marcos *et al.*, 2018). En l'etapa anterior a la menopausa hi ha una major ràtio firmicutes/bacteroidetes, més abundància relativa de *Lachnospira* i *Roseburia* i menys abundància dels gèneres *Prevotella*, *Parabacteroides* i *Bilophila*, i menys nivells de proteïnes proinflamàtories IL-6 i MCP-1 en comparació amb l'etapa postmenopàusica (Santos-Marcos *et al.*, 2018), la qual cosa suggereix que la composició de l'MI és un factor que podria expli-

car la major incidència de malalties metabòliques que es donen en la postmenopausa, malgrat és encara aviat per confirmar aquesta relació (Santos-Marcos *et al.*, 2018). I en relació amb això, s'ha descrit que la disbiosi, un estat de reducció de la diversitat microbiana, redueix les reaccions de deconjugació enzimàtica, necessàries per regular els nivells d'estrògens, en les formes actives (Baker, Al-Nakkash i Herbst-Kralovetz, 2017), cosa que redueix, per tant, el nombre d'estrògens circulants, aspecte del fenotip inherent a la menopausa (Baker, Al-Nakkash i Herbst-Kralovetz, 2017).

Tot i que la teràpia amb estrògens (teràpia hormonal substitutiva, THS) s'ha mostrat efectiva en la prevenció i el tractament de l'osteoporosi deficient d'estrògens en les dones, continua sent-ne controvertit l'ús per la seva associació amb un augment del risc de càncer de mama, d'endometri i d'ovaris (Abboud i Papandreou, 2019). Per aquest motiu, els darrers anys ha emergit l'interès a trobar teràpies alternatives o complementàries per als trastorns metabòlics associats a la menopausa. En aquest sentit, la ingesta de compostos bioactius pot exercir accions biològiques sobre el metabolisme del colesterol, la inflamació, el metabolisme ossi i l'estrès oxidatiu, entre altres. Especial menció rep la tendència a l'ús de probiòtics, microorganismes vius que quan s'administren en quantitats adequades presenten efectes beneficiosos en l'hoste que s'associen freqüentment a canvis favorables en la composició de l'MI (Abboud i Papandreou, 2019). Per exemple, en un model animal de menopausa, el consum de certes soques dels gèneres *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, sols o en combinació amb prebiòtics (simbiòtics), s'ha demostrat que té un efecte mitigador de la pèrdua de massa òssia (Parvaneh *et al.*, 2015; Scholz-Ahrens *et al.*, 2016), acompanyat de canvis significatius en la composició de l'MI (Scholz-Ahrens *et al.*, 2016; Britton *et al.*, 2014).

En humans, la suplementació amb set soques de bacteris dels gèneres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Streptococcus* disminueix la reabsorció d'os en dones postmenopàusiques amb osteopènia, perquè fa minvar els nivells en sang de proteïnes que tenen un paper fonamental en la reabsorció òssia (Jafarnejad *et al.*, 2017) i un paper immunomodulador beneficiós reduint nivells de citokines proinflamàtories i osteolítiques com el factor de necrosi tumoral α (TNF- α) (Jafarnejad *et al.*, 2017) i la interleucina-1b (IL-1b) (Abboud i Papandreou, 2019). La producció d'àcids grassos de cadena curta (SCFA, de l'anglès *short chain fatty acids*) (Abboud i Papandreou, 2019), subproductes produïts per l'MI durant la fermentació de la fibra dietètica, s'ha suggerit com un altre mecanisme d'acció dels probiòtics sobre els osteoclasts i els

osteoblasts (Abboud i Papandreou, 2019), bé a través del butirat suprimint la via de senyalització del factor nuclear potenciador de les cadenes lleugeres kappa de les cèl·lules B activades (NFκB) (Rahman *et al.*, 2003), bé a través dels SCFA amb efectes indirectes sobre factors endocrins com el pèptid YY (PYY) i el pèptid similar al glucagó-1 (GLP-1) (Abboud i Papandreou, 2019). El PYY és una hormona gastrointestinal segregada per les cèl·lules L endocrines i està associada negativament a la densitat mineral òssia total del cos i del maluc en dones premenopàusiques (Tang, Kitai i Hazen, 2017). S'ha demostrat que el GLP-1, una hormona també secretada per les cèl·lules L endocrines, actua com a regulador del metabolisme de l'os, altera l'equilibri entre la diferenciació dels osteoblasts i els adipòcits de les cèl·lules mare mesenquimàtiques dels ossos i promou una major formació d'os (Luo, Liu i Lu, 2016).

La investigació sobre la interacció entre el sistema gastrointestinal i el cervell ha permès descobrir durant els últims anys un sistema complex de comunicació que no només assegura el correcte manteniment de l'homeòstasi intestinal, sinó que té múltiples efectes sobre l'estat emocional o la funció cognitiva. Aquestes interaccions complexes s'inclouen dins del que s'ha anomenat *eix intestí-cervell* (GBA, de l'anglès *gut-brain axis*) o, alternativament, «eix microbiota-intestí-cervell» (Rhee, Pothoulakis i Mayer, 2009). La missió del GBA és monitoritzar i integrar les funcions intestinals, així com enllaçar els centres emocionals i cognitius del cervell amb les funcions intestinals i mecanismes com l'activació immune, la permeabilitat intestinal, el reflex entèric i la senyalització entero-endocrina (Carabotti *et al.*, 2015).

Evidències científiques recents obtingudes en models murins suggereixen una connexió clara entre l'MI i el GBA, s'observen canvis relacionats amb el comportament emocional, com l'ansietat i la depressió, en animals als quals se'ls ha modificat l'MI mitjançant la infecció amb patògens, la ingesta de probiòtics o el trasplantament de microbiota provinent d'animals amb obesitat induïda per dieta (Mayer, Tillisch i Gupta, 2015; Luna i Foster, 2015). Així, en un estudi es va demostrar que el trasplantament de la microbiota provinent de ratolins amb obesitat induïda per dieta a ratolins normopès era capaç d'alterar la funció i la fisiologia cerebral dels animals trasplantats fins i tot en absència d'obesitat (Bruce-Keller *et al.*, 2014). S'ha demostrat que la ingesta d'un probiòtic basat en *Lactobacillus rhamnosus* és capaç de modular el sistema de l'àcid γ-aminobutíric (GABA) en el cervell a través de la connexió vagal. En aquests ratolins es va observar una millora significativa de l'ansietat innata i l'estrès induït

(Bravo *et al.*, 2011), la qual cosa suggereix que la modificació de l'MI mitjançant intervencions nutricionals amb probiòtics podria ser una estratègia potencial per atenuar les complicacions neurològiques associades a diferents patologies o a diferents estats com la menopausa. Els prebiòtics també podrien exercir un efecte modulador de la conducta i els processos cognitius, sobre la base de la teoria de l'eix intestí-cervell. En aquest sentit, s'ha vist com la ingesta d'una fibra prebiòtica extreta de l'arrel de la xicoira, composta per inulina enriquida amb oligofructosa (Orafti® Synergy1), no només era capaç de disminuir la ingesta (Hume, Nicolucci i Reimer, 2015), el pes corporal (Anastasovska *et al.*, 2012) i l'adipositat (Anastasovska *et al.*, 2012), sinó que a més produïa, en rates, canvis neurològics a l'hipotàlem (Anastasovska *et al.*, 2012).

Els canvis metabòlics i hormonals, propis de la menopausa o que condicionen la menopausa per altres patologies anteriors, afecten la salut i la qualitat de vida de les dones perimenopàusiques i postmenopàusiques i acceleren els processos que afavoreixen l'augment de la prevalença de les patologies metabòliques.

ESTRATÈGIES DE NUTRICIÓ EN L'ENVELLIMENT REPRODUCTIU DE LA DONA

Per tal de retardar aquesta acceleració, aquestes malalties cròniques tenen en la fase de transició cap a la menopausa una finestra d'actuació. I això suggereix la necessitat de diferents perspectives nutricionals per abordar la menopausa i la transició fins a arribar-hi per prevenir aquestes patologies (Shapira, 2013; Villa *et al.*, 2017). Tenint en consideració, a més, les respostes diferencials de la dona als canvis dels estils de vida i de la resposta metabòlica, es posa de manifest l'interès en el camp de la nutrició personalitzada o de precisió fent èmfasi en els aspectes de gènere (Shapira, 2013). Hi ha alguns articles que aborden estratègies nutricionals dirigides a incidir en els símptomes de la menopausa i en els desordres metabòlics que hi estan associats. Un exemple recent és l'estudi que correlaciona una adhesió alta a la dieta mediterrània amb un efecte cardioprotector tant en dones perimenopàusiques com en dones menopàusiques, fet que no es detecta en adhesions moderades a la mateixa dieta (Ruiz-Cabello *et al.*, 2017).

La nutrició personalitzada té l'objectiu de dissenyar dietes i/o aliments funcionals adaptats a les característiques

de cada persona i així maximitzar els efectes beneficiosos derivats de l'alimentació. Avui, hi ha cert consens que per desenvolupar recomanacions nutricionals completes i precises cal anar més enllà de l'enfocament nutrigenètic, és a dir, de l'estudi de com la càrrega genètica de les persones fa que aquestes puguin respondre de forma diferent a una determinada intervenció nutricional i tinguin una resposta fenotípica diferent. L'estudi dels polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNP, de l'anglès *single nucleotide polymorphism*), variacions d'un únic nucleòtid en la seqüència d'un gen, permet explicar parcialment la resposta diferencial de dues persones a una determinada dieta, en el rendiment esportiu o en la major propensió a desenvolupar una alteració metabòlica. Més enllà de la genètica, als individus ens condicionen factors addicionals a la genètica i avui sabem que són claus per entendre el nostre cos i optimitzar la nostra salut: el patró dietètic, l'estil de vida, l'activitat física, les preferències alimentàries i els paràmetres fisiològics i metabòlics que interaccionen amb l'ambient intern i extern d'una persona (Kraemer *et al.*, 2016; Ordovas *et al.*, 2018). Tots aquests aspectes poden canviar al llarg de la vida i la seva consideració fa evolucionar el concepte de nutrició personalitzada cap al de nutrició de precisió.

La nutrició personalitzada, entesa com un assessorament nutricional individual, és poc accessible a la població general, especialment en sectors socials amb menys poder adquisitiu. Una aproximació més pragmàtica consistiria a poder accedir a un assessorament dietètic compartit, de grup, coneixent a quin grup pertanyem com a individus en cada etapa de la vida. Això, tècnicament, es basa en el concepte de metabotips, definits com a grups d'individus que presenten perfils metabòlics similars, influïts per tots aquells aspectes mencionats abans, des de la genètica fins als ambientals, i que, en conjunt, engloben un gran nombre de processos biològics rellevants (Brennan, 2017; Riedl *et al.*, 2017). La literatura científica ja ha considerat interessant aquesta aproximació per identificar fenotips metabòlics de patologies relacionades amb la dieta. En altres paraules, s'han generat metabotips d'obesitat, de síndrome metabòlica o de prediabetes (Arguelles *et al.*, 2014; Žák *et al.*, 2014) i, malgrat encara és incipient (O'Donovan *et al.*, 2017), constitueixen una nova perspectiva per emetre recomanacions nutricionals més dirigides a sectors poblacionals específics (González-Peña i Brennan, 2019; O'Donovan *et al.*, 2015). Per exemple, O'Sullivan *et al.* (2011), emprant una combinació d'anàlisi metabòlica per ¹H-RMN, van identificar un metabotip concret que, ingerint vitamina D, responia positivament a diferents factors de risc de la síndrome metabòlica caracteritzada per nivells alterats

d'adipocines, resistència a la insulina i proteïna C reactiva. O Piccolo *et al.* (2015), aplicant la metabòlica, van identificar diferents metabotips en la resposta a dietes hipocalòriques a partir de diferents marcadors endocrins, inflamatoris i també d'estil de vida, la qual cosa suggeria que les diferències interindividuales en l'activitat física i la magnitud de pèrdua de pes es correlacionaven amb un perfil metabòlic concret. Morris *et al.* (2013) van identificar quatre metabotips diferencials en la resposta a la tolerància a la glucosa en grups de risc; Vázquez-Fresno *et al.* (2016) descriuen diferents metabotips en subjectes amb risc de desenvolupar patologies cardiovasculars (CVD, de l'anglès *cardiovascular disease*) amb resposta diferencial a una intervenció amb polifenols del vi negre; Wei *et al.* (2018) van trobar cinc metabotips amb respostes diferencials al consum de carotenoides, i finalment Moazzami *et al.* (2014) van identificar metabotips i la disminució a la sensibilitat a la insulina en resposta al consum de pa. Per tot plegat, l'aplicació de la nutrició de precisió dirigida a dones perimenopàusiques i postmenopàusiques cobra sentit i pot emergir com a estratègia per afrontar alteracions que es generen a conseqüència de la menopausa.

Més enllà, la generació de coneixement en àrees més innovadores, com l'estudi dels factors epigenètics com a efectors clau en el procés d'envelliment reproductiu, serà fonamental per a la comprensió de la resposta biològica a l'envelliment i a les intervencions nutricionals o d'altre tipus (Levine *et al.*, 2016). S'han descrit ja en dones postmenopàusiques patrons accelerats d'envelliment epigenètic diferents dels de dones premenopàusiques de la mateixa edat biològica (Levine *et al.*, 2016). En relació amb això, és interessant l'estudi de com els ingredients modulen els patrons epigenètics durant la perimenopausa i la relació amb l'edat i els canvis metabòlics en el perfil hormonal (Bacon *et al.*, 2019) i el metabolisme de molècules d'un carboni, ja que s'ha descrit que fluctua amb l'edat i amb la menopausa (Zeisel, 2009), concretament, hi ha nivells més elevats d'homocisteïna en plasma de dones postmenopàusiques (Hak *et al.*, 2000), o també el fet que l'administració de folat incrementa els nivells de progesterona en dones premenopàusiques i disminueix cicles anovulatoris esporàdics (Gaskins *et al.*, 2012).

«Als individus ens condicionen factors addicionals a la genètica i avui sabem que són claus per entendre el nostre cos.»

Finalment, la recerca per conèixer nous biomarcadors aplicables a la nutrició, complementaris als biomarcadors de punt final usats en clínica però amb un enfocament preventiu, ens indica aquell o aquells paràmetres adequats i el moment indicat per implementar una intervenció nutricional determinada com a estratègia per prevenir malalties o revertir-ne l'inici. Aquests biomarcadors poden permetre, per tant, sostenir alegacions de salut basades en aliments, d'acord amb la legislació europea.

CONCLUSIÓ

En conclusió, l'estudi de les etapes preliminars de la menopausa emergeix com a crític per comprendre el complex envelliment reproductiu femení. La nutrició de precisió es presenta com una estratègia prometedora per modular els factors de risc associats. L'aplicació de tecnologies òmiques, digitals i tradicionals, combinades, ofereix una oportunitat única per abordar aquesta qüestió de manera integral i personalitzada, i obre camí a futures intervencions preventives i terapèutiques.

BIBLIOGRAFIA

- ABBOUD, M.; PAPANDREOU, D. (2019). «Gut microbiome, probiotics and bone: An updated mini review». *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* [en línia], 7 (3), p. 478-481. <<https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.047>>.
- ANASTASOVSKA, J. [et al.] (2012). «Fermentable carbohydrate alters hypothalamic neuronal activity and protects against the obesogenic environment». *Obesity* [en línia], 20 (5), p. 1016-1023. <<https://doi.org/10.1038/oby.2012.6>>.
- ARGUELLES, W. [et al.] (2015). «Characterization of metabolic syndrome among diverse Hispanics/Latinos living in the United States: Latent class analysis from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL)». *International Journal of Cardiology* [en línia], 184, p. 373-379. <<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.100>>.
- BACON, E. R. [et al.] (2019). «Neuroendocrine aging precedes perimenopause and is regulated by DNA methylation». *Neurobiology of Aging* [en línia], 74, p. 213-224. <<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.029>>.
- BAKER, J. M.; AL-NAKASH, L.; HERBST-KRALOVETZ, M. M. (2017). «Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications». *Maturitas* [en línia], 103, p. 45-53. <<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.025>>.
- BRAVO, J. A. [et al.] (2011). «Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve». *Proceedings of the National Academy of Sciences* [en línia], 108 (38), p. 16050-16055. <<https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>>.
- BRENNAN, L. (2017). «Use of metabotyping for optimal nutrition». *Current Opinion in Biotechnology* [en línia], 44, p. 35-38. <<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.10.008>>.
- BRINTON, R. D. [et al.] (2015). «Perimenopause as a neurological transition state». *Nature Reviews Endocrinology* [en línia], 11, p. 393-405. <<https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.82>>.
- BRITTON, R. A. [et al.] (2014). «Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model». *Journal of Cellular Physiology* [en línia], 229 (11), p. 1822-1830. <<https://doi.org/10.1002/jcp.24636>>.
- BRUCE-KELLER, A. J. [et al.] (2014). «Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity». *Biological Psychiatry* [en línia], 77 (7), p. 607-615. <<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.012>>.
- CARABOTTI, M. [et al.] (2015). «The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems». *Annals of Gastroenterology*, 28 (2), p. 203-209. PMID: PMC4367209.
- CHALVON-DEMERSAY, T. [et al.] (2017). «Animal models for the study of the relationships between diet and obesity: A focus on dietary protein and estrogen deficiency». *Frontiers in Nutrition* [en línia], 4, p. 1-13. <<https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00005>>.
- GASKINS, A. J. [et al.] (2012). «The impact of dietary folate intake on reproductive function in premenopausal women: A prospective cohort study». *PLoS One* [en línia], 7 (9), article e46276. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046276>>.
- GIBNEY, M.; WALSH, M.; GOOSENS, J. (2016). «Chapter 5.1. Personalized nutrition: paving the way to better population health». A: KRAEMER, K. [et al.] (ed.). *Good nutrition: Perspectives for the 21st century*, p. 235-248. També disponible en línia a: <<https://doi.org/10.1159/000452389>>.
- GONZÁLEZ-PEÑA, D.; BRENNAN, L. (2019). «Recent advances in the application of metabolomics for nutrition and Health». *Annual Reviews of Food Science and Technology* [en línia], 10, p. 479-519. <<https://doi.org/10.1146/annurev-food-032818-121715>>.
- GORDON, J. L. [et al.] (2019). «Estradiol fluctuation, sensitivity to stress, and depressive symptoms in the menopause transition: A pilot study». *Frontiers in Psychology* [en línia], 10. <<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01319>>.
- HAK, A. E. [et al.] (2000). «Increased plasma homocysteine after menopause». *Atherosclerosis* [en línia], 149 (1), p. 163-168. <[https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00321-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00321-4)>.
- HALE, G. E.; ROBERTSON, D. M.; BURGER, H. G. (2014). «The perimenopausal woman: Endocrinology and management». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [en línia], 142, p. 121-131. <<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.08.015>>.
- HAN, J. H. [et al.] (2010). «Modulation of human β -defensin-2 expression by 17 β -estradiol and progesterone in vaginal epithelial cells». *Cytokine* [en línia], 49 (2), p. 209-214. <<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.09.005>>.
- HARLOW, S. D. [et al.] (2012). «Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [en línia], 97 (4), p. 1159-1168. <<https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362>>.
- HUME, M.; NICOLUCCI, A.; REIMER, R. (2015). «Prebiotic fiber consumption decreases energy intake in overweight and obese children». *The FASEB Journal* [en línia], 29 (S1). <https://doi.org/10.1096/fasebj.29.1_supplement.597.3>.
- JAFARNEJAD, S. [et al.] (2017). «Effects of a multispecies probiotic supplement on bone health in osteopenic postmenopausal women: A randomized, double-blind, controlled trial». *Journal of the American College of Nutrition* [en línia], 36 (7), p. 497-506. <<https://doi.org/10.1080/07315724.2017.1318724>>.
- KERMATH, B. A.; GORE, A. C. (2012). «Neuroendocrine control of the transition to reproductive senescence: Lessons learned from the female rodent model». *Neuroendocrinology* [en línia], 96 (1), p. 1-12. <<https://doi.org/10.1159/000335994>>.
- KOEBELE, S. V.; BIMONTE-NELSON, H. A. (2016). «Modeling menopause: The utility of rodents in translational behavioral endocrinology research». *Maturitas* [en línia], 87, p. 5-17. <<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.01.015>>.
- LEVINE, M. E. [et al.] (2016). «Menopause accelerates biological aging». *Proceedings of the National Academy of Sciences* [en línia], 113 (33), p. 9327-9332. <<https://doi.org/10.1073/pnas.1604558113>>.
- LUNA, R. A.; FOSTER, J. A. (2015). «Gut brain axis: Diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression». *Current Opinion in Biotechnology* [en línia], 32, p. 35-41. <<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.10.007>>.
- LUO, G.; LIU, H.; LU, H. (2016). «Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: Potential to reduce fracture risk in diabetic patients?». *British Journal of Clinical Pharmacology* [en línia], 81 (1), p. 78-88. <<https://doi.org/10.1111/bcp.12777>>.

- MAKI, P. M. [et al.] (2019). «Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: Summary and recommendations». *Journal of Women's Health* [en línia], 28 (2), p. 117-134. <<https://doi.org/10.1089/jwh.2018.27099.mensocrec>>.
- MAYER, E. A.; TILLISCH, K.; GUPTA, A. (2015). «Gut/brain axis and the microbiota». *The Journal of Clinical Investigation* [en línia], 125 (3), p. 926-938. <<https://doi.org/10.1172/JCI7630>>.
- MOAZZAMI, A. A. [et al.] (2014). «Metabolomics reveals differences in postprandial responses to breads and fasting metabolic characteristics associated with postprandial insulin demand in postmenopausal women». *The Journal of Nutrition* [en línia], 144 (6), p. 807-814. <<https://doi.org/10.3945/jn.113.188912>>.
- MORRIS, C. [et al.] (2013). «Identification of differential responses to an oral glucose tolerance test in healthy adults». *PLoS One* [en línia], 8 (8), article e72890. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072890>>.
- O'DONOVAN, C. B. [et al.] (2015). «Use of metabolotyping for the delivery of personalised nutrition». *Molecular Nutrition Food Research* [en línia], 59 (3), p. 377-385. <<https://doi.org/10.1002/mnfr.201400591>>.
- O'DONOVAN, C. B. [et al.] (2017). «Metabotyping for the development of tailored dietary advice solutions in a European population: The Food4Me study». *British Journal of Nutrition* [en línia], 118 (8), p. 561-569. <<https://doi.org/10.1017/s0007114517002069>>.
- ORDOVAS, J. M. [et al.] (2018). «Personalised nutrition and health». *The British Medical Journal* [en línia], 361, article bmj.k2173. <<https://doi.org/10.1136/bmj.k2173>>.
- O'SULLIVAN, A. [et al.] (2011). «Biochemical and metabolomic phenotyping in the identification of a vitamin D responsive metabolotype for markers of the metabolic syndrome». *Molecular Nutrition Food Research* [en línia], 55 (5), p. 679-690. <<https://doi.org/10.1002/mnfr.201000458>>.
- PARVANEH, K. [et al.] (2015). «Probiotics (*Bifidobacterium longum*) increase bone mass density and upregulate *Sparc* and *Bmp-2* genes in rats with bone loss resulting from ovariectomy». *BioMed Research International* [en línia], 2015, article 897639. <<https://doi.org/10.1155/2015/897639>>.
- PICCOLO, B. D. [et al.] (2015). «Habitual physical activity and plasma metabolomic patterns distinguish individuals with low vs. high weight loss during controlled energy restriction». *The Journal of Nutrition* [en línia], 145 (4), p. 681-690. <<https://doi.org/10.3945/jn.114.201574>>.
- RAHMAN, M. M. [et al.] (2003). «Two histone deacetylase inhibitors, trichostatin A and sodium butyrate, suppress differentiation into osteoclasts but not into macrophages». *Blood* [en línia], 101 (9), p. 3451-3459. <<https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2622>>.
- RHEE, S. H.; POTHOUKAKIS, C.; MAYER, E. A. (2009). «Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis». *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* [en línia], 6 (5), p. 306-314. <<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.35>>.
- RIEDL, A. [et al.] (2017). «Metabotyping and its application in targeted nutrition: an overview». *British Journal of Nutrition* [en línia], 117 (12), p. 1631-1644. <<https://doi.org/10.1017/s0007114517001611>>.
- RUIZ-CABELLO, P. [et al.] (2017). «Influence of the degree of adherence to the Mediterranean diet on the cardiometabolic risk in peri and menopausal women. The Flamenco project». *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [en línia], 27 (3), p. 217-224. <<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.10.008>>.
- SANTORO, N. [et al.] (2007). «Helping midlife women predict the onset of the final menses: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation». *Menopause* [en línia], 14 (3), p. 415-424. <<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31802cc289>>.
- SANTOS-MARCOS, J. A. [et al.] (2018). «Influence of gender and menopausal status on gut microbiota». *Maturitas* [en línia], 116, p. 43-53. <<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.07.008>>.
- SCHOLZ-AHRENS, K. E. [et al.] (2016). «Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on mineral metabolism in ovariectomized rats - impact of bacterial mass, intestinal absorptive area and reduction of bone turn-over». *NFS Journal* [en línia], 3, p. 41-50. <<https://doi.org/10.1016/j.nfs.2016.03.001>>.
- SHAPIRA, N. (2013). «Women's higher health risks in the obesogenic environment: A gender nutrition approach to metabolic dimorphism with predictive, preventive, and personalised medicine». *EPMA Journal* [en línia], 4, article 1. <<https://doi.org/10.1186/1878-5085-4-1>>.
- TANG, W. H. W.; KITAI, T.; HAZEN, S. L. (2017). «Gut microbiota in cardiovascular health and disease». *Circulation Research* [en línia], 120 (7), p. 1183-1196. <<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>>.
- VÁZQUEZ-FRESNO, R. [et al.] (2016). «Clinical phenotype clustering in cardiovascular risk patients for the identification of responsive metabolotypes after red wine polyphenol intake». *The Journal of Nutritional Biochemistry* [en línia], 28, p. 114-120. <<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.10.002>>.
- VILLA, P. [et al.] (2017). «The impact of combined nutraceutical supplementation on quality of life and metabolic changes during the menopausal transition: A pilot randomized trial». *Archives of Gynecology and Obstetrics* [en línia], 296 (4), p. 791-801. <<https://doi.org/10.1007/s00404-017-4491-9>>.
- WEI, R. [et al.] (2018). «Metabotypes related to meat and vegetable intake reflect microbial, lipid and amino acid metabolism in healthy people». *Molecular Nutrition Food Research* [en línia], 62 (21), article 1800583. <<https://doi.org/10.1002/mnfr.201800583>>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (1996). Research on the menopause in the 1990s: Report of a WHO Scientific Group. Ginebra: WHO. (WHO Technical Report Series; 866). També disponible en línia a: <<https://iris.who.int/handle/10665/41841>> [Consulta: 28 abril 2024].
- ŽÁK, A. [et al.] (2014). «Fatty acid composition indicates two types of metabolic syndrome independent of clinical and laboratory parameters». *Physiological Research* [en línia], 63 (Suppl 3), p. S375-S385. <<https://doi.org/10.33549/physiolres.932868>>.
- ZEISEL, S. H. (2009). «Importance of methyl donors during reproduction». *The American Journal of Clinical Nutrition* [en línia], 89 (2), p. 673S-677S. <<https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26811D>>.
- ŽITŇANOVÁ, I. [et al.] (2011). «Oxidative stress in women with perimenopausal symptoms». *Menopause* [en línia], 18 (11), p. 1249-1255. <<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318224fa3d>>.