

Franco Vicariotto

MODULAZIONE DEL MICROBIOMA IN MENOPAUSA

Manuale pratico per ginecologi





Publisher

Clorofilla srl - scientific publishing

Publishing Director

Massimo Barberi

Con la collaborazione di

Franco Vicariotto

Ginecologo, Humanitas San Pio X Milano

Clorofilla srl - scientific publishing

Via Podgora 12A, 20122 Milano

Tel +39 02 39523784

www.clorofillaweb.it

info@clorofillaweb.it

ROC Registration n. 25358

Copyright © 2025

Questa pubblicazione è protetta da copyright. Tutti i diritti sono riservati. Sono vietate la riproduzione e l'archiviazione in qualsiasi forma e qualsiasi mezzo elettronico, compresa la fotocopiatura, senza autorizzazione scritta dell'Editore.

Nota dell'Editore

La realizzazione di questa pubblicazione è stata effettuata con la massima accuratezza. Ciò nonostante, l'Editore non è responsabile per errori, omissioni e/o inesattezze e per qualunque conseguenza derivata dalle informazioni ivi contenute. Per qualsiasi immagine riprodotta e per cui non si sia ottenuta autorizzazione alla riproduzione, l'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright in capo agli aventi diritto.

INDICE DEI CONTENUTI

Introduzione	3
Microbiota intestinale in menopausa	4
Interazioni estrogeni-microbioma	5
Implicazioni metaboliche e immunitarie	5
Salute ossea	6
Aspetti cardiovascolari e cognitivi	6
Microbiota vaginale in menopausa	7
Implicazioni cliniche	8
Effetti della terapia ormonale	9
Terapie microbiome based in menopausa	10
Probiotici in menopausa	10
◦ Probiotici per la salute intestinale e metabolica	11
◦ Probiotici e salute ossea	11
◦ Probiotici e salute vaginale/urogenitale	12
Prebiotici in menopausa	14
◦ Effetti metabolici e gestione del peso	14
◦ Modulazione estrogenica	15
◦ Prebiotici per la salute vaginale	15
Simbiotici in menopausa	16
◦ Salute metabolica	16
◦ Composizione corporea	16
◦ Salute ossea	16
◦ Sintomi della menopausa	17
Postbiotici in menopausa	18
Gli studi clinici più importanti	20
Implicazioni cliniche	22
Reference	24

Negli ultimi anni, il microbioma umano – l'insieme di trilioni di microrganismi che abitano intestino, vagina, pelle e altri distretti – è emerso come un fattore importante nella salute femminile durante la mezza età e l'invecchiamento.

Il microbioma e l'organismo ospite vivono in una relazione simbiotica, e alterazioni di questo equilibrio (disbiosi) possono influenzare il rischio di malattia. In particolare, **i microbiomi intestinale e vaginale sono modulati dagli ormoni sessuali femminili.**

L'estrogeno ha una relazione bidirezionale con il microbiota: i cambiamenti ormonali possono modificare la composizione microbica, e viceversa il microbiota può metabolizzare gli ormoni, modulandone livelli ed effetti. L'insieme dei geni microbici in grado di metabolizzare gli estrogeni – noto come **"estroboloma"** – può riattivare gli estrogeni coniugati nell'intestino, influenzandone la disponibilità sistemica.

Quando le donne entrano in menopausa e i livelli di estrogeni endogeni crollano, queste interazioni tra microbiota e organismo subiscono cambiamenti significativi.

Comprendere come si modificano i microbioti intestinale e vaginale durante la menopausa è cruciale, poiché tali cambiamenti possono contribuire all'insorgenza o al peggioramento dei sintomi e delle condizioni tipiche di questa fase. Ad esempio, alterazioni nel microbiota intestinale sono state associate a infiammazione, disfunzioni metaboliche e perdita di densità ossea nelle donne in postmenopausa.



Le modifiche nel microbiota vaginale sono alla base della maggiore incidenza di atrofia vaginale, infezioni e disturbi delle vie urinarie. Riconoscere questi collegamenti apre la strada a **interventi mirati al microbioma per la gestione dei sintomi della menopausa.**

I probiotici (microrganismi vivi con effetti benefici), i prebiotici (substrati che nutrono i microbi benefici), i simbiotici (combinazioni di pre- e probiotici) e i postbiotici (metaboliti o componenti microbiche con effetti benefici) sono oggetto di attiva ricerca per il loro potenziale nel ripristinare l'equilibrio microbico e migliorare gli esiti di salute nelle donne in menopausa e postmenopausa.

Questo report fornisce una revisione dettagliata delle attuali conoscenze scientifiche sui microbiomi intestinale e vaginale in menopausa. Descriviamo i cambiamenti noti nella composizione e nelle funzioni microbiche durante la transizione menopausale e nella postmenopausa. Esaminiamo poi il ruolo dei “biotici” – probiotici, prebiotici, simbiotici e postbiotici – nella gestione dei sintomi della menopausa o nella riduzione dei rischi per la salute, evidenziandone i meccanismi d’azione e l’efficacia secondo gli studi più recenti.

Includiamo dati provenienti da popolazioni diverse a livello globale e sintetizziamo i principali studi clinici (già conclusi o in corso) che stanno delineando questo campo in rapida evoluzione.

Riunendo queste evidenze, ci proponiamo di fornire ai professionisti sanitari **conoscenze aggiornate sui cambiamenti del microbioma in menopausa e indicazioni su come le strategie di modulazione del microbiota possano essere integrate nella gestione della salute in questa fase della vita.**

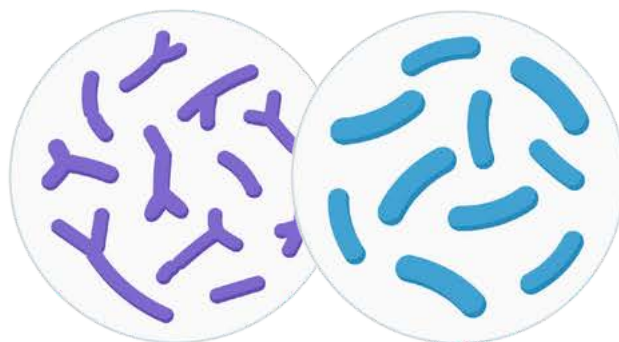
MICROBIOTA INTESTINALE IN MENOPAUSA

Un dato costante emerso da numerosi studi è che il microbioma intestinale femminile cambia in modo significativo dopo la menopausa. In generale, **la diversità microbica** (ricchezza ed equilibrio delle specie) **tende a diminuire nella postmenopausa**, sebbene non tutti gli studi concordino sull’entità di tale variazione. Un ampio studio metagenomico e altre indagini hanno riportato che le donne in postmenopausa presentano un microbiota intestinale meno diversificato rispetto a quello delle donne in premenopausa.

Sono stati osservati **cambiamenti specifici nella composizione**: ad esempio, i Firmicutes – un phylum che include molti batteri benefici produttori di butirrato, come *Roseburia* – risultano ridotti nelle donne in postmenopausa, mentre il phylum dei Bacteroidetes e alcuni generi come *Tolumonas* risultano sovrarappresentati. Generi benefici come *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* possono diminuire in

abbondanza relativa durante la perimenopausa, mentre alcuni gruppi potenzialmente meno favorevoli (come *Enterobacteriaceae* o altri batteri Gram-negativi) aumentano.

Una metanalisi ha evidenziato che *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* diminuiscono attorno alla menopausa, parallelamente a un incremento di *Enterobacter*. Questi cambiamenti riflettono probabilmente l’influenza della perdita di estrogeni sull’ecosistema intestinale.



Interazioni estrogeni-microbioma

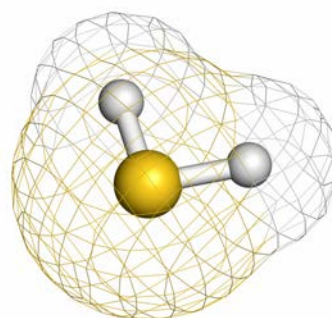
Il calo degli estrogeni in menopausa sembra essere uno dei principali fattori che guidano i cambiamenti nel microbiota intestinale; viceversa, il microbiota intestinale può influenzare i livelli circolanti di estrogeni. Molti batteri intestinali producono l'enzima **β -glucuronidasi**, in grado di deconiugare i metaboliti degli estrogeni nell'intestino, permettendone il riassorbimento nel sangue (parte della circolazione enteroepatica). Nelle donne in premenopausa, questa attività microbica – nota come **estroboloma** – aiuta a mantenere livelli adeguati di estrogeni.

Dopo la menopausa, con la riduzione della produzione ovarica, il ruolo del microbiota intestinale nel metabolismo ormonale diventa ancora più rilevante. Se la diversità o la funzione di questi batteri si riduce (come suggerito da una minore ricchezza genica microbica), meno estrogeni vengono riattivati, aggravando potenzialmente lo stato di carenza estrogenica. **Alcuni studi descrivono il microbiota intestinale come un "regolatore complessivo" dello stato estrogenico nelle donne in menopausa.** Una minore diversità microbica intestinale è stata associata a bassi livelli circolanti di estrogeni e correlata a vari disturbi legati alla menopausa. In modo incoraggiante, uno studio ha rilevato che **la terapia ormonale sostitutiva può modulare il microbiota intestinale**, ad esempio aumentando la presenza di produttori benefici di acidi grassi a catena corta (SCFA), suggerendo un meccanismo di feedback bidirezionale. Questa interazione è complessa: se da un lato gli estrogeni influenzano il microbioma, dall'altro la composizione microbica può determinare la disponibilità di estrogeni (inclusi i fitoestrogeni derivati dalla dieta) per l'organismo.

Implicazioni metaboliche e immunitarie

I cambiamenti nel microbiota intestinale durante la menopausa sono stati collegati a **esiti metabolici e infiammatori**. Con la perdita di estrogeni, molte donne sperimentano un **aumento dell'adiposità viscerale, insulino-resistenza e profili lipidici sfavorevoli**. La disbiosi intestinale può accentuare questi trend. Ad esempio, alcuni batteri che aumentano in postmenopausa (come alcune specie di *Clostridiales* e *Bacteroides*) possono produrre metaboliti pro-infiammatori o endotossine che alimentano l'infiammazione sistemica e la disfunzione metabolica.

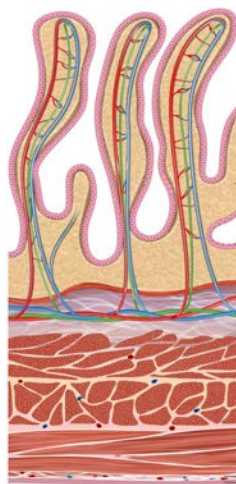
Un caso citato è quello dei batteri produttori di solfuro di idrogeno (H_2S), come alcune specie di *Odoribacter*, che risultano aumentati nelle donne in menopausa assieme a livelli più elevati di SCFA.



Quantità moderate di SCFA sono benefiche (sostengono il metabolismo energetico, la salute neuronale e la formazione ossea), ma **eccessive concentrazioni di H_2S possono danneggiare la mucosa intestinale e promuovere infiammazione.**

Quest'ultima è considerata una causa dell'**insulino-resistenza** e può contribuire all'aumento del rischio di patologie come il diabete di tipo 2 nelle donne in postmenopausa.

Un'infiammazione cronica di basso grado (*inflammaging*), legata al passaggio in circolo di prodotti microbici (come endotossine), potrebbe anche coinvolgere cervello e ossa. Si ipotizza che la riduzione degli estrogeni comporti una **maggiore permeabilità della barriera epiteliale**



intestinale, facilitando la traslocazione microbica (passaggio di batteri o LPS nel sangue).

Ciò potrebbe alimentare ulteriormente l'infiammazione sistemica, contribuendo al declino cognitivo (attraverso l'attivazione della microglia cerebrale) e al riassorbimento osseo (mediante attivazione immunitaria degli osteoclasti).

Salute ossea

Evidenze emergenti collegano i cambiamenti del microbiota intestinale con **l'osteoporosi postmenopausale**.

Il microbioma intestinale influenza l'assorbimento di calcio e minerali e modula i segnali immunitari che regolano il rimodellamento osseo. Studi hanno rilevato che le donne in postmenopausa con osteoporosi presentano un microbioma intestinale diverso rispetto a quelle senza osteoporosi. In particolare, un genere batterico - *Prevotella*, e nello specifico ***Prevotella histicola*** - è risultato più abbondante nelle donne con densità ossea preservata rispetto a quelle con osteoporosi, suggerendo un possibile ruolo protettivo. *Prevotella histicola* e altri produttori di SCFA (come le *Ruminococcaceae*) possono promuovere

cellule immunitarie regolatorie e ridurre l'infiammazione, limitando così la distruzione ossea da parte degli osteoclasti. In linea con questo, **gli acidi grassi a catena corta - soprattutto il butirrato - sono stati identificati come mediatori chiave della salute ossea via microbiota**. Il butirrato stimola i linfociti T regolatori e inibisce direttamente la maturazione degli osteoclasti, contribuendo alla protezione della massa ossea. Una riduzione dei produttori benefici di SCFA dopo la menopausa potrebbe eliminare questo "freno" alla perdita ossea. Questa area è attualmente oggetto di intensa ricerca, con l'obiettivo di modulare il microbiota intestinale per prevenire l'osteoporosi nelle donne in menopausa.

Aspetti cardiovascolari e cognitivi

Esistono indicazioni che i cambiamenti del microbiota intestinale in menopausa possano influenzare anche la salute cardiovascolare e le funzioni cognitive.

Un recente studio di coorte su un ampio campione di donne in postmenopausa ha rilevato correlazioni tra composizione del microbiota intestinale, ormoni sessuali sierici e presenza di placche carotidee, suggerendo che il microbioma possa incidere sul **rischio di aterosclerosi**. In particolare, livelli più elevati di estrogeni sono stati associati a maggiore diversità microbica intestinale e alla presenza di specifici taxa (es. *Alistipes*, *Collinsella*, classe *Erysipelotrichia*), a loro volta correlati a una minore presenza di placche. Tuttavia, fattori confondenti (come condizioni di salute preesistenti) rendono l'interpretazione complessa.

Per quanto riguarda il cervello, la menopausa è associata a un aumento del **rischio di declino cognitivo e malattia di**

Alzheimer. Alcuni ricercatori propongono un collegamento **asse intestino-cervello**: la disbiosi intestinale menopausale potrebbe favorire la neuroinfiammazione attraverso il passaggio in circolo di metaboliti microbici. Ad esempio, il calo degli estrogeni può permettere il passaggio nel sangue di maggiori quantità di LPS batterici, in grado

di attivare processi infiammatori che danneggiano la vascolarizzazione cerebrale e i neuroni.

Sebbene i dati sull'uomo siano ancora limitati, modelli murini di menopausa (topi ovariectomizzati) hanno mostrato che **la manipolazione del microbiota intestinale può alleviare i deficit cognitivi legati alla menopausa.**

MICROBIOTA VAGINALE IN MENOPAUSA

Il microbioma vaginale subisce uno dei cambiamenti microbiologici più drastici nella vita di una donna durante la transizione alla menopausa.

Nelle donne in **premenopausa** (soprattutto in età fertile), la vagina è solitamente dominata da specie di *Lactobacillus* – come *Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* o *L. gasseri* – che mantengono un ambiente acido (pH ~3,5–4,5) grazie alla produzione di acido lattico. Questo ambiente acido e ricco di lattobacilli protegge da batteri patogeni, lieviti e infezioni sessualmente trasmissibili. Gli estrogeni svolgono un ruolo fondamentale in questo ecosistema: promuovono l'ispessimento dell'epitelio vaginale e la deposizione di glicogeno; il glicogeno rilasciato dalle cellule epiteliali esfoliate viene fermentato dai lattobacilli in acido lattico.

Dopo la menopausa, con il marcato calo degli estrogeni circolanti (i livelli di estradiolo passano da oltre 100 pg/mL in età fertile a meno di 10 pg/mL in postmenopausa), l'ambiente vaginale cambia radicalmente. Le popolazioni di *Lactobacillus* diminuiscono nella maggior



parte delle donne. I lattobacilli un tempo dominanti possono essere parzialmente o quasi completamente sostituiti da una comunità più eterogenea di batteri anaerobi e facoltativi. Questo cambiamento è talvolta definito **"paradosso del microbioma in menopausa"**: si osserva una perdita della dominanza dei *Lactobacillus*, ma un aumento della ricchezza microbica complessiva nella vagina. Di fatto, nessun genere domina chiaramente il microbioma vaginale postmenopausale; piuttosto, coesiste una varietà di microrganismi, spesso in concentrazioni inferiori. Tra i generi più comunemente rilevati nelle comunità vaginali postmenopausali vi sono *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium*, *Sneathia*, *Peptoniphilus*, *Anaerococcus*, *Peptostreptococcus*, *Dialister* e altri, molti dei quali sono anaerobi associati a condizioni come la vaginosi batterica (VB). Inoltre, nei campioni vaginali di donne in postmenopausa si riscontra più frequentemente la presenza di microrganismi provenienti da cute, intestino o tratto urinario (come *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium* ed *Escherichia coli*). Il pH vaginale in queste donne si innalza a livelli neutri o

leggermente alcalini (pH 6-7+), principalmente per la ridotta produzione di acido lattico dovuta alla scarsità di lattobacilli. Misurazioni dirette confermano che il contenuto di acido lattico nei fluidi vaginali cala drasticamente in postmenopausa, riflettendo la **perdita del metabolismo dei lattobacilli** (uno studio ha rilevato che la composizione in acido lattico passava dal ~98% nelle donne in premenopausa a ~94% in postmenopausa, indicando un calo assoluto significativo).

Implicazioni cliniche

Le implicazioni di questi cambiamenti nel microbioma vaginale sono significative per la salute genito-urinaria delle donne in menopausa. Con l'assottigliamento dell'epitelio vaginale e la perdita dell'acidità (condizione nota come atrofia vulvovaginale, parte della sindrome genito-urinaria della menopausa, GSM), le donne riportano frequentemente sintomi come **secchezza vaginale, irritazione e dispareunia** (rapporti sessuali dolorosi). Il microbioma alterato probabilmente contribuisce o aggrava tali sintomi.



Ad esempio, studi hanno evidenziato che le donne con microbiota vaginale non dominato da *Lactobacillus* tendono a riportare maggiore secchezza e dolore vaginale. La presenza di anaerobi come *Prevotella* e *Gardnerella* nelle comunità vaginali postmenopausali, anche a bassi livelli, può scatenare risposte immunitarie e infiammazione cronica di basso grado nei tessuti vaginali, manifestandosi come **vaginiti croniche o irritazioni persistenti**. Inoltre, la perdita della protezione offerta dai *Lactobacillus* predispone le donne in postmenopausa a **infezioni urogenitali ricorrenti**. Si osserva un aumento dell'incidenza di **vaginosi batterica** (anche se la VB vera e propria è meno comune nelle donne anziane rispetto a quelle giovani, per via della minore carica batterica totale), **candidosi vaginale** e soprattutto **infezioni delle vie urinarie** (IVU) dopo la menopausa. In assenza di un ambiente vaginale acido e della produzione di perossido di idrogeno e batteriocine da parte dei lattobacilli, i patogeni colonizzano più facilmente. I batteri fecali come *E. coli*, migrando dalla regione anale alla vagina e all'uretra, possono causare IVU, e la vagina postmenopausale può fungere da serbatoio per questi microrganismi a causa della riduzione della barriera protettiva fornita dai lattobacilli.

Circa un terzo delle donne oltre i 50 anni sperimenta qualche forma di complicanza legata alla GSM, comprese IVU e urgenza urinaria, che sono state associate alla disbiosi vaginale in menopausa. In effetti, studi mostrano una correlazione tra la crescita di batteri non lattobacillari nella vagina e sintomi come urgenza urinaria e incontinenza in questa popolazione.

Un altro aspetto clinico rilevante riguarda il possibile legame tra il microbioma vaginale in menopausa e i **tumori ginecologici**.

Un interessante studio di Walsh et al. ha

rilevato che le donne in postmenopausa affette da carcinoma endometriale presentavano un microbioma vaginale significativamente più diversificato rispetto ai controlli sani. In particolare, la presenza di batteri come *Porphyromonas somerae* e *Atopobium vaginae* era maggiore nelle donne con tumore, suggerendo che **lo stato pro-infiammatorio associato a un microbioma vaginale povero di *Lactobacillus* potrebbe contribuire a processi cancerogeni a livello uterino**. Sebbene non vi sia ancora prova di causalità, questi dati evidenziano come un microbioma stabile e dominato da *Lactobacillus* possa svolgere un ruolo protettivo, mentre la sua perdita potrebbe avere implicazioni sistemiche.

Effetti della terapia ormonale

La terapia ormonale sostitutiva (sistemica o topica) può in parte invertire questi cambiamenti microbici.

È stato dimostrato che il trattamento con estrogeni abbassa il pH vaginale e aumenta la colonizzazione da parte di *Lactobacillus* nelle donne in postmenopausa.

Dal punto di vista clinico, **l'estrogeno vaginale a basso dosaggio** è un trattamento standard per la GSM, spesso in grado di ripristinare una flora vaginale dominata da lattobacilli simile a quella premenopausale, migliorando i sintomi di secchezza e riducendo le IVU ricorrenti.

In sostanza, l'estrogeno "nutre" i lattobacilli fornendo glicogeno come substrato e rafforzando la barriera mucosale.

Tuttavia, non tutte le donne possono o vogliono ricorrere agli ormoni, ed è per questo che si stanno esplorando **alternative non ormonali** per modulare il microbioma vaginale, come i probiotici o i gel vaginali prebiotici.

TERAPIE MICROBIOME BASED IN MENOPAUSA

Alla luce delle connessioni tra microbioma e benessere in menopausa, la ricerca sta esplorando attivamente interventi in grado di modulare favorevolmente i microbiomi intestinale e vaginale. Questi includono:

- **Probiotici** (microrganismi vivi benefici),
- **Prebiotici** (fibre o substrati non digeribili che favoriscono la crescita di batteri benefici),
- **Simbiotici** (formulazioni combinate di probiotici + prebiotici),
- **Postbiotici** (metaboliti bioattivi o prodotti microbici inattivati con effetti salutari).

Queste terapie sono per lo più **non ormonali**, risultando quindi interessanti come alternative o complementi sicuri alla terapia ormonale sostitutiva (TOS). Di seguito, vengono riassunti il ruolo e i meccanismi d'azione di ciascuna categoria ("tutti i 'biotici'") nel contesto della menopausa, insieme ai principali risultati di studi recenti.

Probiotici in menopausa

I probiotici possono influire positivamente sull'organismo attraverso diversi meccanismi rilevanti per le condizioni legate alla menopausa. A livello intestinale, i probiotici (soprattutto specie di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) possono:

- migliorare la funzione della barriera intestinale,
- modulare la risposta immunitaria (favorendo profili anti-infiammatori),
- competere con i microrganismi patogeni,
- produrre metaboliti utili come acidi grassi a catena corta (SCFA) e precursori di neurotrasmettitori.

Un meccanismo particolarmente interessante è la capacità di alcuni ceppi probiotici di produrre β -glucuronidasi o di potenziare l'attività dell'**estroboloma**, contribuendo così alla **deconiugazione e ricircolo degli estrogeni nel colon**. Un recente studio clinico randomizzato e controllato ha dimostrato che una formula probiotica contenente il ceppo *Levilactobacillus brevis* KABP052 ad alta attività β -glucuronidasica è riuscita a mantenere i livelli sierici di estrogeni in donne peri- e postmenopausali per 12 settimane, mentre nel gruppo placebo i livelli (estradiolo ed estrone) sono diminuiti significativamente. Al termine dello studio, le donne trattate con il probiotico avevano livelli medi di estradiolo più elevati (~31,6 pg/mL) rispetto al gruppo placebo (~25,1 pg/mL), suggerendo che i probiotici possano **aumentare la disponibilità sistemica di estrogeni** durante la menopausa e offrire una strategia innovativa per contrastare i sintomi da



carezza estrogenica.

I probiotici producono anche **SCFA** come butirrato, propionato e acetato durante la fermentazione delle fibre nel colon. Questi metaboliti hanno effetti benefici ampi:

- Il butirrato, ad esempio, migliora la salute metabolica aumentando la sensibilità all'insulina, regola il metabolismo lipidico e ha effetti anti-infiammatori.
- In modelli postmenopausali, l'integrazione con butirrato ha attivato pathway (come PPARα) che riducono l'accumulo di grasso epatico e l'infiammazione.
- Gli SCFA **inibiscono il riassorbimento osseo**; dunque, i probiotici che ne aumentano la produzione possono promuovere la densità ossea.
- Alcuni ceppi probiotici producono o modulano neurotrasmettitori (GABA, serotonina), influenzando l'asse intestino-cervello – rilevante per i sintomi dell'umore e cognitivi della menopausa.



Probiotici per la salute intestinale e metabolica

Numerosi studi hanno analizzato l'uso dei probiotici per contrastare i cambiamenti metabolici e gastrointestinali legati alla menopausa. Nei modelli animali di carezza estrogenica (topi ovariectomizzati), i probiotici hanno ridotto l'aumento di peso, migliorato i profili lipidici e ridotto l'infiammazione sistemica.

Ad esempio, *Bifidobacterium longum* 15M1 e una combinazione di

Lactobacillus plantarum 30M5 con una dieta ricca di isoflavoni di soia hanno migliorato i livelli di colesterolo e trigliceridi e ridotto l'accumulo di grasso epatico.

Negli studi clinici sull'uomo, ci sono evidenze promettenti: una **revisione sistematica del 2023** ha riportato che l'integrazione probiotica può ridurre modestamente colesterolo totale, LDL e marker infiammatori in donne postmenopausali.

Uno **studio RCT triplo cieco** condotto in Iran nel 2023, su 84 donne postmenopausali per 6 settimane, ha mostrato miglioramenti significativi nei sintomi fisici e psicologici della menopausa nel gruppo probiotico rispetto al placebo (minor numero di vampate, meno stanchezza, miglior umore – valutati tramite Menopausal Rating Scale e DASS-21).

Un altro studio pilota ha osservato che il consumo di yogurt probiotico per 8 settimane ha migliorato ansia, stress percepito e qualità del sonno nelle donne in postmenopausa.



Probiotici e salute ossea

La salute ossea è uno degli ambiti principali di ricerca per i probiotici in menopausa. Diversi RCT hanno valutato se i probiotici possano rallentare la perdita ossea

postmenopausale. I risultati sono misti, ma globalmente positivi. Uno studio cardine condotto in **Svezia nel 2018** ha rilevato che l'assunzione di *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 6475 per 12 mesi ha **significativamente ridotto la perdita di densità ossea** in donne anziane (75–80 anni) con bassa massa ossea.

Tuttavia, uno studio più recente su donne in **prima postmenopausa** (entro 5 anni dalla menopausa) non ha riscontrato benefici significativi con lo stesso probiotico, suggerendo che **l'efficacia dipende da popolazione e tempistica**.

Una **metanalisi del 2024** su 12 RCT (1.183 donne postmenopausali) ha concluso che i probiotici **riducono significativamente il declino della densità minerale ossea (BMD)** a livello lombare e dell'anca, con effetti più marcati in presenza di osteopenia rispetto all'osteoporosi conclamata. Sono state rilevate anche **riduzioni dei marker di riassorbimento osseo** come CTX.

Questo suggerisce che i probiotici (o i cambiamenti microbici che inducono) creano un **ambiente sistemico favorevole alle ossa**, migliorando l'assorbimento di nutrienti (calcio, magnesio), producendo SCFA inibitori degli osteoclasti e riducendo l'infiammazione sistemica.



Probiotici e salute vaginale/ urogenitale

L'uso dei probiotici per ristabilire un microbioma vaginale sano è studiato da decenni, soprattutto per prevenire o trattare infezioni (VB, IVU) nelle donne giovani.

Nelle donne in menopausa, l'obiettivo è **ripristinare la dominanza dei *Lactobacillus*** a protezione di vagina e vie urinarie.



Sebbene la somministrazione vaginale diretta (es. ovuli) sia stata testata, quella **orale è più pratica e più accettata a livello regolatorio**. Alcuni ceppi somministrati per via orale riescono a colonizzare anche la vagina.

Un esempio ben noto è la combinazione *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 e *Lactobacillus reuteri* RC-14, studiata in vari trial. In uno **studio randomizzato e controllato** su donne postmenopausali, l'assunzione orale per 14 giorni ha migliorato la composizione del microbiota vaginale: il 60% delle donne nel gruppo probiotico ha raggiunto un punteggio Nugent più sano (indicativo di dominanza dei *Lactobacillus*) contro solo il 16% del gruppo placebo.

Un altro studio su donne giovani (18-45 anni) ha mostrato che *Lactobacillus paracasei* LPC-S01 ha ridotto la presenza di *Gardnerella* e aumentato *Lactobacillus gasseri*, spostando il microbioma verso l'eubiosi.

Nei **contesti postmenopausali**, simili cambiamenti potrebbero contrastare la crescita di flora patogena. Alcuni studi combinano estrogeni e probiotici per valutare la superiorità della **doppia terapia** rispetto ai soli ormoni; i risultati finora suggeriscono benefici aggiuntivi dei probiotici (pH vaginale più basso, microflora migliorata).

Oltre agli effetti locali, **mantenere un ambiente vaginale ricco di *Lactobacillus*** può avere **implicazioni sistemiche**. I lattobacilli vaginali, se presenti,

riducono il rischio di IVU producendo acido lattico e potenzialmente raggiungendo la vescica per inibire gli uropatogeni. Ceppi come *L. crispatus* (disponibili anche in capsule vaginali) hanno mostrato, in studi preliminari, una **riduzione delle recidive di IVU fino al 50%**, comparabile alla profilassi antibiotica a basso dosaggio.

Per le **donne che non possono usare estrogeni**, i probiotici rappresentano un'opzione concreta per la gestione delle complicanze urogenitali legate alla menopausa.



Prebiotici in menopausa

I prebiotici sono generalmente fibre fermentabili o altri composti (come certi oligosaccaridi, amidi resistenti o polifenoli) che non possono essere digeriti dall'uomo, ma che vengono utilizzati dal microbiota intestinale. **Nutrendo selettivamente i microrganismi benefici, i prebiotici aiutano a rimodellare il microbioma in modo favorevole.**

Tra i prebiotici più comuni vi sono inulina, frutto-oligosaccaridi (FOS), galatto-oligosaccaridi (GOS), arabinoxilano e altri. Nelle donne in menopausa, i prebiotici potrebbero rafforzare la crescita di batteri benefici associati alla salute che si sono ridotti con l'età o per via di cambiamenti ormonali.



Effetti metabolici e gestione del peso

L'integrazione con fibre prebiotiche ha effetti positivi noti sul metabolismo e potrebbe contrastare l'aumento di peso e la dislipidemia tipici della menopausa. Ad esempio, **i fruttani di tipo inulina favoriscono la sazietà, migliorano il controllo glicemico e modulano il rilascio di peptidi intestinali.** Aumentano anche la presenza di *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* nel colon, oltre a stimolare la produzione di SCFA (acetato, propionato, butirrato). Questi metaboliti aiutano a regolare il metabolismo lipidico e a ridurre l'infiammazione.

Un ambiente fermentativo alcalino (dovuto agli SCFA) migliora anche l'assorbimento di minerali – fondamentale per la **salute ossea** – e previene la crescita di batteri nocivi.

Studi su modelli animali postmenopausali hanno dimostrato che l'integrazione con inulina **aumenta l'assorbimento del calcio, favorisce la mineralizzazione ossea** e induce cambiamenti nel microbiota intestinale associati a un miglior profilo metabolico.

In un modello di ratto ovariectomizzato, una dieta arricchita con inulina ha aumentato i batteri intestinali benefici e migliorato la densità e la resistenza ossea rispetto ai controlli, probabilmente grazie a un miglior assorbimento del calcio e alla produzione di SCFA che inibiscono il riassorbimento osseo.

Clinicamente, anche se gli studi sui soli prebiotici nelle donne in postmenopausa sono limitati, è ben noto che una dieta ricca in fibre favorisce un **microbioma più diversificato e resiliente.**

A livello epidemiologico, le donne in menopausa con un maggiore apporto di fibre tendono a **guadagnare meno peso** e, forse, a soffrire meno di vampate di calore (una delle ipotesi è che una dieta ricca in fibre stabilizzi la glicemia e l'insulina, riducendo i sintomi vasomotori).



Modulazione estrogenica

Un aspetto interessante dei prebiotici è la loro interazione con i **fitoestrogeni** – composti di origine vegetale con attività simile agli estrogeni. Molti fitoestrogeni (come gli isoflavoni della soia, i lignani dei semi di lino o gli isoflavoni del trifoglio rosso) **necessitano dell'attività del microbiota intestinale per essere attivati**. Ad esempio, l'isoflavone daidzeina (presente in soia e trifoglio rosso) può essere convertito in equolo da batteri intestinali, un metabolita con maggiore affinità per i recettori estrogenici.

Tuttavia, solo il 30-50% degli individui ospita i batteri necessari a questa conversione ("produttori di equolo"). Interventi **prebiotici** che **favoriscono i batteri produttori di equolo** potrebbero potenziare l'efficacia dei fitoestrogeni alimentari nella gestione dei sintomi della menopausa.

Studi hanno evidenziato che alcune fibre o polifenoli possono arricchire i generi *Slackia* ed *Eggerthella*, coinvolti nella produzione di equolo. In modelli animali, l'assunzione di estratto di trifoglio rosso (ricco in isoflavoni) combinato con probiotici ha aumentato i livelli di equolo e migliorato i profili lipidici e l'attività estrogenica nei ratti ovariectomizzati.

Questo suggerisce un concetto simbiotico (trattato sotto), dove i

prebiotici (inclusi i fitoestrogeni stessi, che fungono da substrati) amplificano il metabolismo microbico di composti rilevanti per la menopausa.



Prebiotici per la salute vaginale

Anche se meno studiati rispetto ai probiotici, esiste l'idea di utilizzare prebiotici per il microbioma vaginale.

Si tratta di sostanze da **applicare localmente per nutrire selettivamente i lattobacilli**. Ad esempio, glicogeno o particolari polisaccaridi in gel vaginali sono stati sperimentati per **abbassare il pH vaginale** favorendo la produzione di acido lattico.

Alcuni prodotti da banco per la salute vaginale contengono FOS o lattulosio per **promuovere la crescita dei *Lactobacillus***.

Alcune evidenze mostrano che tali gel possono aumentare moderatamente i livelli di lattobacilli e migliorare sintomi come **secchezza o cattivo odore**, ma mancano studi di grandi dimensioni.

Anche i prebiotici orali potrebbero avere un effetto indiretto sul microbiota vaginale, aumentando i *Lactobacillus* intestinali che possono raggiungere la vagina.

Simbiotici in menopausa

I simbiotici sono prodotti che **combinano probiotici e prebiotici in modo sinergico**, idealmente con un prebiotico selezionato per supportare specificamente i ceppi probiotici inclusi nella formulazione. L'obiettivo è potenziare la sopravvivenza e l'attività dei probiotici nell'intestino, fornendo al contempo un substrato fermentabile immediato.

Nel contesto della menopausa, i simbiotici possono agire su più fronti. Ad esempio, si può combinare un ceppo probiotico noto per una funzione desiderata (come la produzione di butirrato o β -glucuronidasi per il riciclo degli estrogeni) con un prebiotico che quel ceppo può fermentare facilmente.

Questo **approccio "doppio"** può produrre benefici maggiori rispetto a ciascun componente preso singolarmente. Inoltre, i simbiotici possono indurre modifiche più robuste nella composizione dell'intera comunità microbica intestinale.

trigliceridi, indicando un effetto combinato favorevole sul metabolismo.



Composizione corporea

Un altro studio su donne sovrappeso in postmenopausa ha rilevato che un simbiotico (multi-ceppo probiotico con una miscela FOS/inulina) ha portato a una **riduzione significativa della massa grassa viscerale e dei marker infiammatori** in 12 settimane, rispetto al placebo. Questo suggerisce che i simbiotici possano aiutare nella gestione del peso e dell'obesità addominale, comune dopo la menopausa.



Salute metabolica

In uno studio, uno yogurt simbiotico contenente *Lactobacillus acidophilus* e inulina è stato testato in donne postmenopausali con sindrome metabolica. Il prodotto ha **migliorato significativamente la resistenza all'insulina e i profili lipidici** rispetto allo yogurt placebo. Dopo 8 settimane di assunzione quotidiana, si sono osservate riduzioni dell'insulina a digiuno e dei



Salute ossea

Uno studio clinico in corso di grande rilevanza è il trial OsteoPreP, un RCT della durata di 12 mesi su 160 donne in prima postmenopausa. Il trial valuta gli effetti di un simbiotico sulla salute ossea e metabolica. Il prodotto testato (WBF-038) contiene cinque ceppi probiotici (*Akkermansia muciniphila*, *Anaerobutyricum hallii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium beijerinckii*,

Bifidobacterium infantis) combinati con fibra prebiotica di inulina da cicoria. I ceppi sono stati selezionati per la loro capacità di produrre SCFA (soprattutto butirrato) e di influenzare i segnali immunitari- ossei.

L'esito primario è la **variazione della densità ossea nella tibia distale**, misurata con TAC ad alta risoluzione; tra gli esiti secondari figurano metabolismo glucidico, infiammazione, funzione cognitiva e composizione del microbiota intestinale. Il trial è in doppio cieco e controllato con placebo. I risultati sono attesi nel 2025 (registro NCT05348694), ma il disegno riflette l'alto interesse nei simbiotici come strategia preventiva per osteoporosi e disfunzioni metaboliche in postmenopausa.

l'arruolamento di circa 244 donne e i risultati sono attesi. Il fatto che studi su larga scala siano in corso indica ottimismo sul potenziale dei simbiotici nella cura della menopausa.

Le analisi dei sottogruppi nei trial suggeriscono un **vantaggio specifico dei simbiotici**: ad esempio, uno studio che ha combinato *L. plantarum* con un prebiotico a base di isoflavoni ha riscontrato un miglioramento del metabolismo lipidico maggiore rispetto a ciascun componente da solo. Nella salute ossea, la combinazione di ceppi mirati (alcuni per l'assorbimento del calcio, altri per la modulazione dell'infiammazione) con una fibra che li supporta potrebbe offrire benefici su più livelli.



Sintomi della menopausa

Un altro studio europeo, sponsorizzato da AB-Biotics (NCT06604234), sta valutando una formula simbiotica in donne peri- e postmenopausali per migliorare la qualità della vita. La miscela multi-ceppo con prebiotico è somministrata per 3 mesi e gli esiti sono valutati con scale validate come la Cervantes QoL e la Menopause Rating Scale. A inizio 2025, lo studio ha completato



Postbiotici in menopausa

I postbiotici rappresentano un concetto relativamente recente e si riferiscono a sostanze funzionali prodotte dai microrganismi che possono avere effetti benefici diretti sull'organismo ospite. Con questo termine si intendono **metaboliti** come gli acidi grassi a catena corta (SCFA), vitamine, peptidi (come le batteriocine), composti polisaccaridici della parete batterica o persino **cellule microbiche inattivate** (a volte dette paraprobiotici).

L'idea è quella di **sfruttare i benefici dei probiotici senza dover utilizzare microrganismi vivi**, il che può offrire vantaggi in termini di stabilità, sicurezza nei pazienti immunocompromessi e dosaggio preciso delle molecole attive.

- **Acidi grassi a catena corta (SCFA):** il butirrato, il propionato e l'acetato sono considerati postbiotici classici. Come discusso, giocano un ruolo fondamentale nella salute metabolica, nell'immunità e nel metabolismo osseo. Sta crescendo l'interesse nello sviluppo di terapie a base di SCFA (come il butirrato orale o amidi resistenti che rilasciano butirrato nel colon) per condizioni come osteoporosi e declino cognitivo. In uno studio, l'integrazione con acido butirrico nella dieta ha ripristinato alcuni pathway metabolici e ridotto l'infiammazione in un modello di menopausa. Tuttavia, gli SCFA hanno un odore forte e sono difficili da formulare; per questo si preferisce spesso stimolarne la produzione attraverso pre/probiotici.
- **Equolo e altri metaboliti fitoestrogenici:** come già visto, l'equolo è un metabolita microbico derivato dalla daidzeina (un isoflavone della soia).

L'equolo si lega selettivamente al recettore β degli estrogeni e in alcuni studi è stato associato a una **riduzione delle vampate di calore** e a un miglioramento di marker ossei. È considerato un postbiotico perché viene prodotto dai batteri intestinali. Interessante è il fatto che l'equolo è stato sviluppato anche come **integratore alimentare** (ottenuto tramite fermentazione batterica), e alcuni trial clinici hanno mostrato che l'assunzione di equolo può alleviare i sintomi della menopausa (vampate, dolori muscolari) anche in donne non naturalmente produttrici di equolo. È un esempio diretto di uso di un postbiotico per **replicare un effetto ormonale**.

- **Postbiotici vaginali:** in ambito vaginale, l'acido lattico è un postbiotico chiave. Alcuni gel e ovuli vaginali contengono acido lattico o tamponi lattati per abbassare il pH vaginale nelle donne con vaginosi batterica ricorrente o in postmenopausa. Acidificando l'ambiente, questi prodotti cercano di ripristinare la difesa naturale che normalmente offrono i lattobacilli. L'acido lattico ha anche attività antimicrobica contro batteri associati a VB e patogeni. Un altro esempio è il perossido di idrogeno (H_2O_2), prodotto da alcune specie di *Lactobacillus*; pur non somministrato direttamente, la sua presenza o assenza rappresenta un fattore postbiotico importante nella fisiologia vaginale.
- **Probiotici inattivati termicamente (paraprobiotici):** anche i microrganismi non vitali possono offrire benefici, interagendo con il sistema immunitario intestinale. *Lactobacillus gasseri* CP2305 è un esempio degno di nota: questo ceppo è stato studiato a lungo in

Giappone per la salute intestinale e lo stress, e più recentemente per la menopausa. Il CP2305 è spesso somministrato in forma inattivata termicamente (cellule morte ma integre).

In uno **studio in doppio cieco**, donne di mezza età hanno assunto CP2305 per 16 settimane e hanno ottenuto un miglioramento significativo dei sintomi della menopausa rispetto al placebo. In particolare, si sono osservati:

- **miglioramenti nei sintomi psicologici** (ansia, umore depresso)
- **riduzione dei sintomi fisici e vasomotori** (vampate, vertigini)
- tassi di **solievo globale del 75%** nel gruppo CP2305 contro il 55% nel gruppo placebo.

I miglioramenti nei punteggi vasomotori (vampate) erano statisticamente significativi. Questo suggerisce che, anche in assenza di colonizzazione viva, le componenti di *L. gasseri* (come peptidoglicani della parete cellulare o metaboliti presenti nella preparazione) possano **modulare l'asse intestino-cervello e l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi**, alleviando i disturbi della menopausa.

Il meccanismo esatto è ancora in fase di studio, ma altri lavori hanno associato l'assunzione di CP2305 a modifiche del microbiota intestinale e a una riduzione dei marker di stress, indicando un impatto sistemico.

- **Altri metaboliti:** esistono numerosi altri metaboliti microbici con potenziale postbiotico. Ad esempio:
 - le **poliammine** (come la spermidina), prodotte dal microbiota intestinale, hanno proprietà anti-

invecchiamento e possono favorire la salute cellulare;

- gli **esopolisaccaridi** di alcuni lattobacilli hanno effetti immuno-modulatori calmanti;
- alcune **vitamine** (K2, B) prodotte dai batteri intestinali sono considerate postbiotici e contribuiscono alla salute dell'ospite (la vitamina K2, in particolare, è utile per ossa e cuore).

I postbiotici offrono un **approccio mirato**: invece di tentare di modificare l'intero microbioma, si possono somministrare direttamente le molecole benefiche. Ciò può essere utile nei pazienti in cui i probiotici non riescono a colonizzare efficacemente, o nei soggetti immunodepressi in cui vi è rischio d'infezione da batteri vivi.

Nelle donne in menopausa, i postbiotici (come equolo, SCFA o specifici metaboliti batterici) potrebbero entrare a far parte di regimi nutraceutici. Alcune aziende stanno già commercializzando "integratori per la menopausa" contenenti equolo o lisati probiotici.

La ricerca è ancora agli inizi, ma i dati preliminari – come lo studio su CP2305 – sono promettenti. Questi suggeriscono che i prodotti microbici possono **influenzare vie neuroendocrine**, probabilmente agendo sull'asse intestino-cervello per ridurre la risposta allo stress e, forse, interagendo indirettamente con i recettori estrogenici.

Inoltre, i postbiotici potrebbero essere usati insieme ai probiotici: ad esempio, si potrebbe assumere un probiotico e in parallelo un postbiotico come il butirrato o l'equolo per ottenere un effetto immediato, in attesa che il probiotico modifichi il microbiota intestinale.

GLI STUDI CLINICI PIÙ IMPORTANTI

Per illustrare il potenziale terapeutico della modulazione del microbioma in menopausa, riportiamo di seguito alcuni studi clinici rilevanti (completati e in corso) che hanno indagato l'efficacia di probiotici, simbiotici o interventi correlati in donne in perimenopausa o postmenopausa.

Ripristino del microbioma vaginale (Petricevic et al., 2008)

In un pionieristico RCT in doppio cieco, Petricevic e colleghi hanno testato l'assunzione orale di *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 e *L. reuteri* RC-14 in 40 donne postmenopausali con flora vaginale alterata. Dopo 14 giorni, il gruppo probiotico ha mostrato un significativo miglioramento nei punteggi di Nugent (indicativi di un aumento di *Lactobacillus* e una riduzione degli anaerobi): il 60% delle donne ha ottenuto un miglioramento della flora vaginale ≥ 2 gradi, rispetto al solo 16% nel gruppo placebo. Questo ha dimostrato per la prima volta che i probiotici orali possono alterare positivamente il microbioma vaginale in menopausa, riducendo il rischio di vaginosi batterica (BV) e potenzialmente anche di infezioni urinarie.



Sollievo dai sintomi della menopausa

(Ayubi et al., 2025)

Questo recente RCT triplo cieco condotto in Iran ha arruolato 84 donne postmenopausali per ricevere quotidianamente una capsula multi-ceppo di probiotici o placebo per 6 settimane. I risultati, valutati con la Menopause Rating Scale (MRS) e le scale DASS per depressione, ansia e stress, hanno mostrato che il gruppo probiotico ha avuto miglioramenti significativamente maggiori nei sintomi psicologici, somatici e urogenitali. Vampate, insonnia e sintomi urinari sono migliorati più nel gruppo probiotico rispetto al placebo, suggerendo un impatto positivo complessivo sulla qualità della vita.

Studio sulla modulazione degli estrogeni

(Honda et al., 2024)

Come già discusso, Honda et al. hanno condotto uno studio randomizzato controllato in Giappone usando un probiotico ad alta attività β -glucuronidasi (*L. brevis* KABP052 combinato con altri tre *Lactobacilli*) in donne in peri- e postmenopausa. Dopo 12 settimane, il gruppo trattato ha mantenuto i livelli sierici di estradiolo ed estrone, mentre nel gruppo placebo si è osservato un calo significativo. Alla fine dello studio, i livelli medi di estradiolo erano circa il 26% più alti nel gruppo probiotico rispetto al placebo – prima dimostrazione clinica che un probiotico può influenzare i livelli di estrogeni nelle donne.

Paraprobiotico per la menopausa (Sawada et al., 2022)

In uno studio controllato con placebo, Sawada et al. hanno valutato gli effetti dell'assunzione di *Lactobacillus gasseri* CP2305 inattivato al calore (approccio postbiotico) per 6 mesi in 80 donne di età compresa tra 40 e 60 anni con disturbi menopausali lievi. Il gruppo CP2305 ha mostrato miglioramenti significativi nell'indice Semplificato della Menopausa (SMI), specialmente nei sintomi vasomotori e psicosomatici. Il 75% delle donne trattate ha riportato un miglioramento complessivo contro il 55% del gruppo placebo.

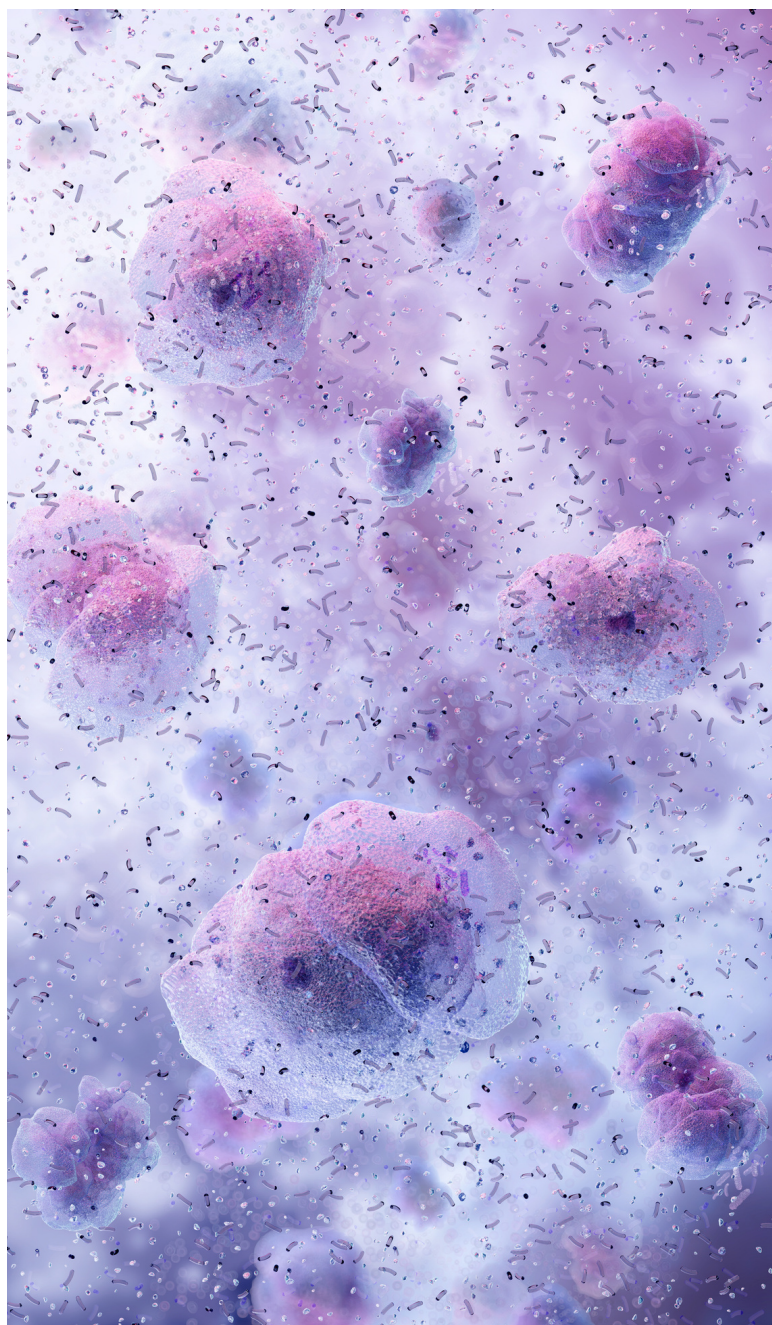
Salute ossea e microbioma (Meta-analisi 2024 e studi in corso)

Fang Wang et al. (2024) hanno condotto una meta-analisi su 12 RCT riguardanti l'impatto dei probiotici sulla densità ossea in donne postmenopausali. I risultati combinati mostrano che i probiotici attenuano significativamente la perdita ossea a livello della colonna vertebrale e dell'anca, e riducono i marker di riassorbimento osseo, soprattutto nelle donne con osteopenia. Lo studio OsteoPreP (2024-2025) sta ora testando un simbiotico per la prevenzione delle fratture. Negli Stati Uniti è stato lanciato anche lo studio STARS, con focus sulla riduzione del turnover osseo tramite *L. rhamnosus* GG combinato a prebiotico.

Studi su qualità della vita e metabolismo

- In Cina (2021), un simbiotico (ceppi multipli di *Lactobacillus* + FOS) ha migliorato modestamente la glicemia a digiuno e l'insulinemia in donne postmenopausali con diabete di tipo 2.

- In Italia (2020), l'uso di *B. longum* e *L. reuteri* ha migliorato sintomi di gonfiore e stitichezza.
- Lo studio europeo sponsorizzato da AB-Biotics (su circa 300 donne peri/postmenopausali) ha recentemente completato la raccolta dati.



Implicazioni cliniche

La relazione tra microbioma e menopausa rappresenta un ambito di ricerca in rapida espansione, con importanti implicazioni per la salute femminile. Le evidenze finora raccolte mostrano che la menopausa non è solo una transizione ormonale, ma anche microbica. Il **calo degli estrogeni** e di altri ormoni ovarici innesca **cambiamenti nelle comunità microbiche**, in particolare a livello intestinale e vaginale, che a loro volta possono influenzare profondamente la fisiologia della donna. Questo **dialogo bidirezionale tra ospite e microbiota** aiuta a spiegare perché i sintomi e i rischi associati alla menopausa siano così multifattoriali – coinvolgendo non solo il sistema endocrino, ma anche il metabolismo, l'immunità e la salute delle mucose.

Un punto chiave della discussione è la distinzione tra **correlazione** e **causalità**. Sebbene siano emerse associazioni forti (es. bassa presenza di *Lactobacillus* con pH vaginale elevato e sintomi da GSM; bassa diversità intestinale con infiammazione e perdita ossea), è difficile stabilire quanto di ciò sia causato direttamente dalla perdita di estrogeni e quanto dai cambiamenti microbici mediati da essa. È probabile che si tratti di un **circolo vizioso**: la carenza estrogenica crea un ambiente sfavorevole per alcuni microbi benefici, portando a disbiosi, che a sua volta alimenta infiammazione e degenerazione tissutale, aggravando i sintomi. Ciò suggerisce che **intervenire sia a livello ormonale che microbico** possa interrompere questo ciclo. La terapia ormonale sostitutiva (HRT) agisce sul versante ormonale (e spesso migliora anche il microbioma come effetto secondario). Le terapie focalizzate sul microbioma, invece, agiscono direttamente sulla composizione microbica e, come visto,

possono a volte indurre anche benefici ormonali indiretti.

La ricerca su tutti i tipi di “biotici” (pro-, pre-, sim- e postbiotici) apre uno scenario promettente in cui il microbioma diventa un target naturale e complementare per gestire la menopausa. I probiotici, in particolare, sono passati da essere considerati marginali a un tema centrale nella discussione sul benessere in menopausa. Pur essendo ancora in fase di consolidamento, le evidenze suggeriscono che specifici ceppi probiotici o combinazioni possano produrre benefici statisticamente e clinicamente rilevanti – migliorando la qualità della vita, riducendo infezioni, proteggendo la densità ossea. Tuttavia, questi benefici variano molto in base al ceppo e all'obiettivo. Un ceppo ottimale per la salute vaginale (es. *L. rhamnosus* GR-1) può non avere effetti sulla salute ossea, e viceversa. Una delle principali sfide sarà dunque **personalizzare la terapia** probiotica: scegliere i ceppi giusti per la donna giusta. In futuro, potremmo eseguire un'analisi del microbioma di una paziente in menopausa e suggerire un protocollo su misura di pre/probiotici.

Un altro aspetto da considerare è la **sicurezza e regolamentazione** di questi interventi biotici. In genere, probiotici e prebiotici sono commercializzati come integratori alimentari, sottoposti a regolamenti meno rigorosi rispetto ai farmaci. Ciò può comportare variabilità nella qualità dei prodotti.

I professionisti della salute dovrebbero guidare le pazienti nella scelta di prodotti contenenti ceppi clinicamente validati, a dosi efficaci e testati in popolazioni in menopausa. Sebbene i probiotici siano generalmente sicuri, esistono rare segnalazioni di infezioni in pazienti immunocompromessi.

Le donne in menopausa sono solitamente sane, ma in caso di patologie sottostanti (es. diabete scompensato, terapie immunosoppressive), i probiotici andrebbero utilizzati con maggiore cautela e sotto consiglio medico.

Le differenze culturali e geografiche sottolineano l'assenza di soluzioni universali. Le pratiche alimentari influenzano profondamente il microbioma di base: ad esempio, una donna indiana vegetariana avrà un microbioma diverso rispetto a una donna americana con dieta ricca di grassi – e quindi diverse necessità in termini di supporto biotico. È essenziale includere popolazioni diverse negli studi clinici: fortunatamente, si osservano dati provenienti da Asia, Europa e Americhe. Tuttavia, un probiotico efficace in un'area potrebbe non produrre gli stessi effetti altrove. La ricerca internazionale è quindi fondamentale.

Vale la pena discutere anche l'uso dei biotici come **coadiuvanti alle terapie convenzionali per la menopausa**. Nessuno dei biotici è pensato come cura unica per i disturbi menopausali gravi. Ad esempio, i probiotici possono ridurre le vampate in parte, ma probabilmente non saranno efficaci quanto la HRT per i sintomi vasomotori severi. Tuttavia, possono potenziare gli effetti delle terapie convenzionali.

Una donna in HRT potrebbe assumere anche probiotici per supportare la flora vaginale e intestinale, prevenendo disturbi come candidosi o aumento di peso. D'altro canto, per chi **non può assumere estrogeni** (es. sopravvissute al cancro al seno), gli interventi sul microbioma

rappresentano un'opportunità concreta, seppur parziale, per migliorare il benessere.

Infine, va considerato il **limite della durata degli studi attuali**. Molti trial durano solo poche settimane o mesi. Ma i problemi di salute postmenopausale, come osteoporosi o malattie cardiovascolari, si sviluppano nell'arco di anni. Non abbiamo ancora dati che dimostrino che l'assunzione di un probiotico per 5+ anni riduca il rischio di fratture o infarti – ma studi a lungo termine potrebbero essere giustificati se i segnali iniziali continueranno a essere promettenti. Inoltre, la ricerca sul microbioma è complessa: risultati diversi possono dipendere da differenze nei metodi di sequenziamento, nella geografia o nella variabilità tra individui. Servono quindi studi con campioni più ampi e approcci multi-omici che indaghino la **funzione microbica**, non solo la composizione.

Un'ultima considerazione riguarda la **formazione degli operatori sanitari**. Molti medici e pazienti non sono ancora pienamente consapevoli del ruolo del microbioma in menopausa. Integrare questa conoscenza nella pratica clinica richiederà tempo e aggiornamento professionale. In futuro, ginecologi ed endocrinologi potrebbero consigliare abitualmente l'adozione di una dieta ricca di prebiotici e, in caso di sintomi vagino-intestinali, la prova di probiotici mirati. Se le evidenze continueranno ad accumularsi, è possibile che linee guida ufficiali includano raccomandazioni per l'uso di probiotici e simbiotici come terapie aggiuntive – analogamente a quanto già avviene per i fitoestrogeni o i lubrificanti vaginali.

REFERENCE

1. Nieto MR, Rus MJ, Areal-Quecuty V, Lubián-López DM, Simon-Soro A, et al. (2025). Menopausal shift on women's health and microbial niches. *npj Women's Health* 3(1):3. DOI: 10.1038/s44294-024-00050-y
2. Wang H, Shi F, Zheng L, Zhou W, Mi B, et al. (2025). Gut microbiota has the potential to improve health of menopausal women by regulating estrogen. *Front Endocrinol (Lausanne)* 16:1562332. DOI: 10.3389/fendo.2025.1562332
3. Peters BA, Santoro N, Kaplan RC, Qi Q. (2022). Spotlight on the Gut Microbiome in Menopause: Current Insights. *Int J Women's Health* 14:1059-1072. DOI: 10.2147/IJWH.S340491
4. Park MG, Cho S, Oh MY. (2023). Menopausal changes in the microbiome – a review focused on the genitourinary microbiome. *Diagnostics (Basel)* 13(6):1193. DOI: 10.3390/diagnostics13061193
5. Franco Silva V, Refinetti P, Vicariotto F, Baracat EC, Soares JM Jr. (2024). Oral probiotics and vaginal microbiome in post-menopause women: an opinion for the improvement of natural therapies in gynecology. *Rev Assoc Med Bras* 70(2):e702. DOI: 10.1590/1806-9282.702EDIT
6. Petricevic L, Unger FM, Viernstein H, Kiss H. (2008). Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral Lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 141(1):54-57. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.06.003
7. Ayubi E, Abdoli S, Mehrpooya M, et al. (2025). The effect of probiotic administration on the severity of menopausal symptoms and mental health: a triple-blind RCT. *Menopause* 32(2):166-173. DOI: 10.1097/GME.0000000000002462
8. Honda S, Tominaga Y, Espadaler J, et al. (2024). Supplementation with a Probiotic Formula Having β -Glucuronidase Activity Modulates Serum Estrogen Levels in Healthy Peri- and Postmenopausal Women. *J Medicinal Food* 27(8):720-727. DOI: 10.1089/jmf.2023.k.0320
9. Sawada D, Sugawara T, Hirota T, Nakamura Y, et al. (2022). Effects of Lactobacillus gasseri CP2305 on mild menopausal symptoms in middle-aged women: A randomized controlled trial. *Nutrients* 14(9):1803. DOI: 10.3390/nu14091803
10. Turbić A, Vandenput L, Gandham A, Lorentzon M. (2024). Effects of synbiotic supplementation on bone and metabolic health in Caucasian postmenopausal women: Rationale and design of the OsteoPreP Trial. *Nutrients* 16(23):4219. DOI: 10.3390/nu16234219
11. Fang W, Wei W, Liu PJ. (2024). Effects of probiotic supplementation on bone health in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 15:1487998. DOI: 10.3389/fendo.2024.1487998
12. Lopez-Moreno A, Aguilera M. (2021). Vaginal probiotics for reproductive health and related dysbiosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 10(7):1461. DOI: 10.3390/jcm10071461.
13. Laniewski P, Herbst-Kralovetz MM. (2022). Connecting microbiome and menopause for healthy ageing. *Nat Microbiol* 7(3):354-358. DOI: 10.1038/s41564-022-01071-6.
14. Zarrati M, et al. (2021). The effect of synbiotic supplementation on glycemic profile and sex hormones in overweight and obese postmenopausal breast cancer survivors following a weight-loss diet: a randomized controlled trial. *Clin Nutr* 40(1):394-403. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.05.060.
15. Walsh KN, et al. (2019). Postmenopausal endometrial cancer is associated with an altered vaginal microbiome. *Sci Rep* 9:19268. DOI: 10.1038/s41598-019-55731-2.
16. Huang S, et al. (2021). Probiotic and prebiotic supplementation improves insulin resistance and hormonal profiles in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr ESPEN* 41:158-165.
17. Chang DH, Shin J, et al. (2020). Re-establishing vaginal Lactobacillus dominance via a probiotic successfully treated recurrent urinary tract infections in a postmenopausal woman. *Menopause* 27(12):1424-1428.
18. NCT06604234. (2025). Impact of a Probiotic Combination on Quality of Life and Symptoms in Peri- and Postmenopausal Women. *ClinicalTrials.gov* (completed – results pending).
19. NCT05348694. (2022–2025). OsteoPreP: Synbiotic Supplementation on Bone and Metabolic Health in Postmenopausal Women. *ClinicalTrials.gov* (ongoing trial protocol).
20. Ervin SM, et al. (2019). Gut microbial β -glucuronidases reactivate estrogens in the gut: impact on estrogen-related disease. *J Biol Chem* 294(49):18586-18599. DOI: 10.1074/jbc.RA119.010950.