

WESOŁOWSKA, Zuzanna, ZDUN, Sylwia, WALCZAK, Klaudia, GAWEL, Weronika & JĘDRUSZCZAK, Przemysław. The impact of using probiotics on metabolic disorders of women with polycystic ovary syndrome. *Quality in Sport*. 2023;9(2):18-22. eISSN 2450-3118. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/QS.2023.09.02.002>  
<https://apcz.umk.pl/QS/article/view/42202>

The journal has had 20 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32582. Has a Journal's Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and finance (Field of social sciences); Management and Quality Sciences (Field of social sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32582. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398. Przypisane dyscypliny naukowe: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 29.01.2023. Revised: 20.01.2023. Accepted: 18.02.2023.

## The impact of using probiotics on metabolic disorders of women with polycystic ovary syndrome Wpływ stosowania probiotyków na zaburzenia metaboliczne kobiet z zespołem policystycznych jajników

### Authors:

Zuzanna Wesołowska

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-2344-1696> | [wesolowska.zuzanna99@gmail.com](mailto:wesolowska.zuzanna99@gmail.com)

Sylwia Zdun

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-5359-3618> | [sylwiazdun15@gmail.com](mailto:sylwiazdun15@gmail.com)

Klaudia Walczak

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-5156-2260> | [klaudia.walczak100@gmail.com](mailto:klaudia.walczak100@gmail.com)

Weronika Gaweł

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-4451-3193> | [weronikam.gawel@gmail.com](mailto:weronikam.gawel@gmail.com)

Przemysław Jędruszcak

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-9248-4908> | [jeremskij@gmail.com](mailto:jeremskij@gmail.com)

### Abstract

**Introduction:** Polycystic ovary syndrome is a common endocrine and metabolic disorder affecting women of reproductive age. The course is primarily associated with menstrual disorders, obesity, insulin resistance and hyperandrogenism. The gut microbiota dysbiosis theory (DOGMA), established in 2012, suggests a link between the composition of gut bacteria and the development of metabolic disorders. Other studies confirm this relationship. This article analyzes the effect of probiotic supplementation on the alteration of gut microbial flora and the course of PCOS.

**Aim of the study:** Aim of our study was to review the available studies on the effect of probiotic use on the course of polycystic ovary syndrome. We considered the influence of supplementation on body weight, insulin resistance and lipid profile of the women studied.

**Methods and materials:** This article is based on the literature found in PubMed Database with use of keywords such as "PCOS"; „polycystic ovary syndrome”; “probiotics”; „gut microbiota”; „gut microbiome”.

**Results:** The collective results of the reviewed literature indicate that probiotics may have a beneficial effect on the course of polycystic ovary syndrome. In a number of studies, their supplementation resulted in a decrease in weight, insulin, triglycerides and VLDL cholesterol. For fasting glucose, HOMAR-IR, total cholesterol and LDL fraction, the results were inconclusive.

**Conclusion:** Probiotics may have a positive effect on metabolic disorders in women with PCOS, but more research is needed to confirm the good effects of their use in treatment.

**Key words:** PCOS, polycystic ovary syndrome, probiotics, gut microbiota, gut microbiome

## Abstrakt

**Wstęp:** Zespół policystycznych jajników to częste zaburzenie endokrynologiczne i metaboliczne dotyczące kobiet w wieku rozrodczym. Przebieg wiąże się przede wszystkim z występowaniem zaburzeń miesiączkowania, otyłości, insulinooporności oraz hiperandrogenizmu. Teoria dysbiozy mikrobioty jelitowej (DOGMA) powstała w 2012 roku, sugeruje związek składu bakterii jelitowych z rozwojem zaburzeń metabolicznych. Inne badania potwierdzają tę zależność. Niniejszy artykuł dokonuje analizy wpływu suplementacji probiotyków na zmianę flory bakteryjnej jelit oraz przebieg PCOS.

**Cel pracy:** Celem naszej pracy był przegląd dostępnych badań dotyczących wpływu stosowania probiotyków na przebieg zespołu policystycznych jajników. Braliśmy pod uwagę wpływ suplementacji na masę ciała, insulinooporność oraz profil lipidowy badanych kobiet.

**Materiały i metody:** Artykuł powstał na podstawie piśmiennictwa znalezionej w bazie PubMed z użyciem słów kluczy takich jak "PCOS"; "polycystic ovary syndrome"; "probiotics"; "gut microbiota"; "gut microbiome".

**Wyniki:** Zbiorcze wyniki przeanalizowanej literatury wskazują, że probiotyki mogą mieć korzystny wpływ na przebieg zespołu policystycznych jajników u kobiet. W wielu badaniach ich suplementacja skutkowała obniżeniem masy ciała, spadkiem poziomu insuliny, trójglicerydów oraz cholesterolu VLDL. W przypadku glukozy na czczo, HOMAR-IR, cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL wyniki były niejednoznaczne.

**Podsumowanie:** Probiotyki mogą pozytywnie wpływać na zaburzenia metaboliczne kobiet z PCOS, jednak niezbędne są kolejne badania, aby potwierdzić dobre efekty ich wykorzystania w leczeniu.

**Słowa klucze:** PCOS, polycystic ovary syndrome, probiotics, gut microbiota, gut microbiome

## Wstęp

Zespół policystycznych jajników (ang. Polycystic Ovary Syndrome -PCOS) dotyczy około 6% kobiet w wieku rozrodczym [1]. Jednak częstość występowania może być różna w zależności od przyjętych kryteriów rozpoznania. Nazwa pochodzi od obrazu jajników w badaniu USG. Zespół rozpoznawany jest w przypadku obecności dwóch z trzech podanych cech: zaburzeń miesiączkowania, objawów klinicznych i/lub biochemicznych hiperandrogenizmu oraz morfologii policystycznych jajników w badaniu obrazowym, co oznacza minimum 12 pęcherzyków o średnicy od 2 do 9 mm i/lub objętość jajnika powyżej 10 cm<sup>3</sup>. Do objawów wskazujących na nadmiar androgenów (testosteronu, DHEA, androstendionu) należą hirsutyzm, czyli występowanie nadmiernego owłosienia typu męskiego, trądzik, łysienie androgenowe, przetłuszczanie się skóry i włosów. Ponadto niezbędne do rozpoznania zespołu policystycznych jajników jest wykluczenie chorób mających podobne objawy kliniczne. Należą do nich wrodzony przerost nadnerczy, hiperprolaktynemia, niedoczynność oraz nadczynność tarczycy, zespół Cushinga, akromegalia a także guzy wydzielające androgeny. Przedstawione kryteria zostały ustalone w 2003 roku podczas konferencji w Rotterdamie [2]. Jednak oprócz objawów ginekologicznych u pacjentek z tym zespołem często stwierdza się także zaburzenia metaboliczne. Są to insulinooporność, cukrzyca typu II, nadwaga lub otyłość, choroby sercowo-naczyniowe [3].

Etiologia PCOS nie jest jasna. Wg teorii Franka i wsp. ma ona podłoże głównie genetyczne, a jej zmienny przebieg związany jest ze współistnieniem interakcji między czynnikami genetycznymi oraz środowiskowymi [4]. W ostatnich latach badano jednak obecność związku mikrobiomu jelitowego z rozwojem ogólnoustrojowych zaburzeń metabolicznych, które występują także u kobiet z PCOS. Skłoniło to badaczy do wysnucia hipotezy, zgodnie z którą w genezę zespołu oprócz czynników genetycznych zaangażowany jest również mikrobiom jelitowy [5,6]. W 2012 roku powstała teoria DOGMA, według której zaburzenie składu flory jelitowej może mieć związek z wyciekaniem lipopolisacharydu bakterii jelitowych do krążenia systemowego i aktywacją układu odpornościowego. Skutkuje to rozwojem stanu zapalnego i endotoksemii metabolicznej, która z kolei prowadzi do spadku wrażliwości na insulinę. Wtórnie do tych procesów organizm zwiększa produkcję insuliny co skutkuje hiperinsulinemią. Wysoki poziom tego hormonu wpływa na jajniki, które zwiększają produkcję androgenów. Dodatkowo nadmiar insuliny wpływa na wątrobę, zmniejszając syntezę SHBG, czyli globuliny wiążącej hormony płciowe [7]. Pojawiły się także badania, które brały pod uwagę mikrobiom pochwy, jako czynnik mogący mieć wpływ na rozwój uogólnionego stanu zapalnego i wtórnie zaburzeń metabolicznych. Ich liczba była jednak zbyt mała i z tego powodu konieczne są kolejne testy [8].

Mikrobiota jelitowa ma wpływ na utrzymanie dobrostanu całego organizmu. Funkcjonując prawidłowo działa zarówno na właściwy przebieg trawienia i transportu energii, jak również utrzymanie odpowiednich barier immunologicznych [9]. Oprócz tego wpływa na funkcjonowanie układu nerwowego tworząc oś jelitowo-mózgową. Ponadto bierze udział w magazynowaniu tłuszczu czy tworzeniu naczyń krwionośnych. Ma też swój wkład w proces metabolizowania leków [10,11]. Nieprawidłowy skład mikrobiomu jelitowego u kobiet z PCOS skłonił badaczy do rozważenia suplementacji probiotyków, jako potencjalnego czynnika leczniczego mogącego wpłynąć na przebieg choroby.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje probiotyki jako „żywe drobnoustroje, które podane w odpowiedniej ilości wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza” [12]. Wykazują działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, antybakteryjne, regulują pracę jelit poprzez wpływ na florę bakteryjną i układ odpornościowy. Naturalnie probiotyki można znaleźć w produktach fermentowanych [13]. Obejmują bakterie produkujące kwas mlekowy z rodzaju *Lactobacillus* (np. *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*.) i *Bifidobacterium* (*B. breve*, *B. animalis*), a także drożdżaki *Saccharomyces boulardii*. U zdrowego człowieka w jelitach zachowany jest stan zwany eubiozą. Oznacza to, że bakterie kwasu mlekowego stanowią większość, czyli około 90% bytujących w jelicie drobnoustrojów. W przypadku PCOS równowaga mikrobioty jest zachwiana, a nadmiar niektórych bakterii prowadzi do zaburzeń metabolicznych. Przeprowadzono badania pozwalają dopatrywać się udziału mikroflory jelitowej w powstawaniu niektórych objawów

charakterystycznych dla PCOS. Świadczy o tym między innymi obserwacja myszy, u których po przeszczepie kału pobranego od kobiet chorujących na PCOS pojawiła się dysfunkcja jajników, insulinooporność oraz zaburzenia immunologiczne [14]. Wykonano także badania, które wykazały korzystny wpływ suplementacji probiotyków na leczenie otyłości, insulinooporność i profile lipidowe pacjentek z PCOS. W niniejszej pracy postaramy się podsumować ich wyniki.

### **Cel pracy**

Celem naszej pracy był przegląd dostępnych badań dotyczących wpływu stosowania probiotyków na przebieg zespołu policystycznych jajników. Braliśmy pod uwagę wpływ suplementacji na masę ciała, insulinooporność oraz profil lipidowy badanych kobiet.

### **Material i metody**

Artykuł powstał na podstawie piśmiennictwa znalezionej w bazie PubMed z użyciem słów kluczy takich jak "PCOS"; "polycystic ovary syndrome"; "probiotics"; "gut microbiota"; "gut microbiome".

### **Wyniki**

#### **I. Wpływ podawania probiotyków na masę ciała**

U kobiet z PCOS bardzo często występuje nadwaga lub otyłość. U części z nich związane jest to ze współistniejącą insulinoopornością. Nieprawidłowa masa ciała ma niepożądane długofalowe skutki, wpływając znacznie na jakość życia kobiet z zespołem policystycznych jajników.

W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań, w których obserwowano wpływ suplementacji probiotyków na masę ciała testowanych osób. W jednym z nich kobiety ze stwierdzoną nadwagą lub otyłością podzielono na grupy, z których jedna przyjmowała kapsułki z probiotykiem a druga placebo. Jednocześnie wszystkie uczestniczki badania otrzymały zalecenia dietetyczne. Wykazano większą redukcję obwodu talii w grupie przyjmującej probiotyk [15]. W innym randomizowanym badaniu 90 osób z BMI od 25 do 35 kg/m<sup>2</sup> przyjmowało kapsułki z *Lactobacillus gasseri* lub placebo. W tym teście również zaobserwowano większy spadek masy ciała u badanych przyjmujących probiotyk w porównaniu do grupy kontrolnej [16]. Sanchez i wsp w randomizowanym, podwójnie ślepy i kontrolowanym placebo badaniu oceniali wpływ przyjmowania *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 na masę ciała otyłych kobiet i mężczyzn. Suplementacja trwała przez 24 tygodnie. Zaobserwowali obniżenie masy ciała oraz BMI u kobiet, natomiast u mężczyzn nie zauważono istotnych różnic między grupami [17].

W przypadku kobiet chorujących na PCOS wyniki badań były podobne. Ahmadi i wsp podzielili uczestniczki na dwie grupy, z których jedna przez 12 tygodni przyjmowała kapsułki probiotyczne a druga placebo. Badanie było randomizowane oraz podwójnie zaślepione. Użyto szczepów *Lactobacillus acidophilus* ( $2 \times 10^9$  CFU/g), *Lactobacillus casei* ( $2 \times 10^9$  CFU/g) i *Bifidobacterium bifidum* ( $2 \times 10^9$  CFU/g). U kobiet z grupy przyjmującej probiotyk stwierdzono istotne obniżenie BMI. [13] Z kolei Zhang i wsp badali wpływ stosowania probiotyków u szczurów z PCOS indukowanym dihydrotestosteronem. Tu także suplementacja doprowadziła do obniżenia masy ciała w porównaniu do grupy kontrolnej [18].

Przedstawione powyżej badania sugerują więc, że stosowanie probiotyków może wpływać na masę ciała kobiet z zespołem policystycznych jajników. Niezbędne jest jednak przeprowadzenie kolejnych testów, ponieważ na ten moment ich liczba jest zbyt mała.

#### **II. Wpływ podawania probiotyków na insulinooporność**

Insulinooporność (ang. insulin resistance IR) to stan, w którym tkanki nie reagują prawidłowo na obecność insuliny, co skutkuje jej kompensacyjnym wydzielaniem przez trzustkę. Może występować zarówno u osób z nadwagą lub otyłością, jak i prawidłową masą ciała [19]. Kobiety chorujące na PCOS cechują się znacznie większą insulinoopornością niż zdrowe kobiety będące w podobnym wieku i z porównywalnym BMI [20]. Przeprowadzone badania wykazały związek między mikrobiotą jelitową a insulinoopornością. Dotyczyło to zarówno testów na zwierzętach jak i na ludziach. W badaniach na myszach germ-free (wolne od wszystkich wykrywalnych mikroorganizmów i patogenów) wprowadzenie mikrobioty jelitowej, pobranej od myszy hodowanych konwencjonalnie, skutkowało wzrostem ilości tkanki tłuszczowej oraz wykształceniem insulinooporności. Wyniki te sugerują, że mikrobiom jelitowy wpływa na proces pozyskiwania energii i jej magazynowania, a od jego składu zależy ilość zatrzymanej energii pod postacią tkanki tłuszczowej [21]. W swojej pracy Torsten P.M. Scheithauer i wsp podsumowali dostępną literaturę dotyczącą wpływu składu flory bakteryjnej jelita na insulinooporność. Stwierdzili, że zmiany w jej obrębie mogą zwiększać przepuszczalność jelit, a to z kolei ułatwia bakteriom oraz endotoksynom translokację poza jelito. Ponadto krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, będące produktem metabolizmu bakterii, mogą powodować zaburzenia metaboliczne oraz immunologiczne. Wszystko to wywołuje niewielki stan zapalny, który z kolei prowadzi do rozwoju insulinooporności [22].

W przedstawionych poniżej badaniach testowano wpływ suplementacji probiotyków na insulinooporność u pacjentek z PCOS. Ahmadi i wsp w swoim badaniu u kobiet suplementujących probiotyk zaobserwowali istotne obniżenie poziomu glukozy na czczo, insuliny, wskaźników HOMA-IR, HOMA-B oraz wzrost wskaźnika QUICKI [13]. Jednak wyniki badania Shoaie i wsp nie były tak jednoznaczne. W grupie kobiet, które przyjmowały probiotyk, stwierdzono spadek poziomu glukozy na czczo, poziomu insuliny i wskaźnika HOMA-IR w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, ale z wyjątkiem różnicy w stężeniu insuliny, inne wyniki uznano za nieistotne. Kapsułki probiotyczne zawierały szczepy *Lactobacillus casei*  $7 \times 10^9$  CFU/g, *Lactobacillus acidophilus*  $2 \times 10^9$  CFU/g, *Lactobacillus rhamnosus*  $1.5 \times 10^9$

CFU/g, *Lactobacillus bulgaricus*  $2 \times 10^8$  CFU/g, *Bifidobacterium breve*  $2 \times 10^{10}$  CFU/g, *Bifidobacterium longum*  $7 \times 10^9$  CFU/g, *Streptococcus thermophilus*  $1.5 \times 10^9$  CFU/g. [23] Rozbieżności w przedstawionych badaniach mogą wynikać z różnych dawek oraz szczepów bakterii, ich czystości, biodostępności, a także czasu trwania badania.

### III. Wpływ podawania probiotyków na profil lipidowy

U kobiet z zespołem policystycznych jajników często dochodzi do rozwoju zaburzeń lipidowych, pod postacią hipercholesterolemii, hipertriglicydemii, podwyższonej frakcji LDL oraz obniżonej frakcji HDL [24]. Skutkuje to wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Wpływ stosowania probiotyków na profil lipidowy badany był wielokrotnie. Niestety wyniki nie zawsze były zbieżne. W testach na zdrowych osobach przyjmujących probiotyki przez 6 tygodni zaobserwowano spadek poziomu cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz frakcji LDL cholesterolu, a także wzrost poziomu frakcji HDL w porównaniu do wyników wyjściowych [25]. Jednak w innych badaniach suplementacja probiotyków nie wpłynęła na poziom lipidów. W jednym z nich kapsułki probiotyczne podawano pacjentom chorującym na depresję, natomiast w drugim kobietom w ciąży [26, 27].

W badaniach na kobietach z PCOS wyniki badań były podobne do siebie. Ahmadi i wsp donieśli o istotnym zmniejszeniu stężenia cholesterolu VLDL oraz trójglicerydów po 12 tygodniach przyjmowania kapsułek probiotycznych [13]. Samimi i wsp wykazali korzystny wpływ suplementacji synbiotyków zawierających *Lactobacillus acidophilus* szczep T16 (IBRC-M10785), *Lactobacillus casei* szczep T2 (IBRC-M10783) i *Bifidobacterium bifidum* szczep T1 (IBRC-M10771) plus 800 mg inuliny przez 12 tygodni. U kobiet przyjmujących synbiotyki w porównaniu do placebo zaobserwowano spadek poziomu trójglicerydów oraz cholesterolu VLDL. Zmian obejmujących inne lipidy nie wykazano [28].

W metaanalizie, wykonanej przez Liao i wsp, zebrano dane z 6 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, które obejmowały łącznie 406 kobiet z PCOS. Przyjmowały one kapsułki probiotyczne przez okres od 8 do 12 tygodni. We wszystkich testach wykorzystywano *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* i gatunki *Bifidobacterium*. Wyniki pokazują, że suplementy probiotyczne obniżyły poziom trójglicerydów oraz cholesterolu VLDL, bez wpływu na inne lipidy [29].

Pewne rozbieżności między wynikami przedstawionych badań można tłumaczyć ograniczeniami, związanymi z tym, że stosowane probiotyki pochodziły z różnych szczepów a dawki suplementów nie były równe. Ponadto uczestniczki badań miały zróżnicowany poziom lipidów przed rozpoczęciem testów.

### Podsumowanie

Przeprowadzono wiele badań dotyczących wpływu stosowania probiotyków na przebieg zespołu policystycznych jajników, w tym na masę ciała, insulinooporność oraz profil lipidowy. Część z nich pokazuje, że suplementacja probiotyków może wspomagać spadek masy ciała, metabolizm glukozy i insulinooporność (spadek poziomu glukozy na czczo, poziomu insuliny, wskaźników HOMA-IR, HOMA-B oraz wzrost wskaźnika QUICKI), metabolizm lipidów (spadek poziomu trójglicerydów, frakcji LDL i VLDL cholesterolu, a także wzrost poziomu HDL). Jednak wyniki innych badań nie potwierdzają wszystkich tych efektów. W przypadku glukozy na czczo, HOMA-IR, HOMA-B, QUICKI, cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL i HDL wyniki były niejednoznaczne. Wśród stosowanych probiotyków występowały znaczne różnice pomiędzy szczepami, dawkami oraz czasem ich przyjmowania. Mogło to znacząco wpłynąć na wyniki badań. Wymienione powyżej powody, wskazują że niezbędne są dodatkowe testy, aby móc porównać skuteczność różnych szczepów i dawek probiotyków. Ponadto należałoby określić wymagany czas trwania leczenia, w celu osiągnięcia korzyści ze stosowania suplementu. Niezbędne są kolejne badania randomizowane obejmujące większe grupy kobiet z PCOS, aby można było uznać, że suplementacja probiotyków jest skuteczna w łagodzeniu objawów zaburzeń metabolicznych w tym zespole.

### Piśmiennictwo

1. Tan S., Scherag A., Janssen, et al. (2010). Large effects on body mass index and insulin resistance of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *BMC Medical Genetics*, 11, 12. doi:10.1186/1471-2350-11-12.
2. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., et al. (2014). The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.* 171, 1–29. doi: 10.1530/EJE-14-0253
3. Li Y.; Chen C.; Ma Y.; et al. Multi-system reproductive metabolic disorder: Significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Life Sci.* **2019**, 228, 167–175.
4. Franks S.; McCarthy M.; Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: Involvement of genetic and environmental factors. *Int. J. Androl.* **2006**, 29, 278–285.
5. Cani P.D.; Amar J.; Iglesias M.A.; et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes* **2007**, 56, 1761–1772.
6. Turnbaugh P.J.; Ley R.E.; Mahowald M.A.; et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nat. Cell Biol.* **2006**, 444, 1027–1031.
7. Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of gut microbiota (DOGMA)—a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome. *Med Hypotheses.* 2012;**79**(1):104–112.
8. Hong X.; Qin P.; Huang K.; et al. Association between polycystic ovary syndrome and the vaginal microbiome: A case-control study. *Clin. Endocrinol.* **2020**, 93, 52–60.

9. Pickard JM, Chervonsky AV. Intestinal fucose as a mediator of host-microbe symbiosis. *J Immunol* 2015; 194: 5588–5593
10. Macfarlane GT, Macfarlane S. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1997; 222: 3–9
11. Consortium HMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207–214
12. FAO/WHO (2001) Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria.
13. Ahmadi, S.; Jamilian, M.; Karamali, M.; et al. Probiotic supplementation and the effects on weight loss, glycaemia and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hum. Fertil.* **2017**, *20*, 254–261.
14. Giampaolino P.; Foreste V.; Di Filippo, et al. Microbiome and PCOS: State-of-Art and Future Aspects. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 2048. <https://doi.org/10.3390/ijms22042048>
15. Gomes A.C., de Sousa R.G.M., Botelho P.B., et al. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: A double-blind, randomized trial. *Obesity.* 2017;25:30–38.
16. Kim J., Yun J.M., Kim M.K., et al. Lactobacillus gasseri BNR17 Supplementation Reduces the Visceral Fat Accumulation and Waist Circumference in Obese Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Med. Food.* 2018;21:454–461.
17. Sanchez M., Darimont C., Drapeau V., et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *British Journal of Nutrition*, 2014; 111, 1507–1519.
18. Zhang F, Ma T, Cui P, et al. (2019) Diversity of the Gut Microbiota in Dihydrotestosterone-Induced PCOS Rats and the Pharmacologic Effects of Diane-35, Probiotics, and Berberine. *Front. Microbiol.* 10:175. doi: 10.3389/fmicb.2019.00175
19. da Silva Rosa S.C., Nayak N., Caymo A.M., Gordon J.W.: Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiol. Rep.*, 2020; 8: e14 607
20. Chae S.J., Kim J.J., Choi Y.M. et al.: Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Human Reproduction*, 2008; 23: 1924–1931
21. Bäckhed, F.; Ding, H.; Wang, T.; et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, *101*, 15718–15723.
22. Scheithauer, T.P.M.; Dallinga-Thie, et al. Causality of small and large intestinal microbiota in weight regulation and insulin resistance. *Mol. Metab.* **2016**, *5*, 759–770.
23. Shoaie, T., Heidari-Beni, M., Tehrani, et al. Effects of probiotic supplementation on pancreatic beta-cell function and C-reactive protein in women with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *International Journal of Preventative Medicine*, 2015; 6, 27.
24. Valkenburg O, Steegers-Theunissen RPM, Smedts HPM, et al. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(2): 470–476, doi: 10.1210/jc.2007-1756, indexed in Pubmed: 18056772.
25. Rajkumar, H., Kumar, M., Das, N., et al. (2015). Effect of probiotic Lactobacillus salivarius UBL S22 and prebiotic fructo-oligosaccharide on serum lipids, inflammatory markers, insulin sensitivity, and gut bacteria in healthy young volunteers: A randomized controlled single-blind pilot study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 20, 289–298.
26. Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., et al. (2015). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, 32, 315–320. doi:10.1016/j.nut.2015.09.003.
27. Asemi, Z., Samimi, M., Tabasi, Z., et al. (2012). Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on lipid profiles in pregnant women: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 25, 1552–1556. doi:10.3109/14767058.2011.640372.
28. Samimi M., Dadkhah A., Kashani H.H., et al. The effects of synbiotic supplementation on metabolic status in women with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind clinical trial. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2019;11:1355–1361. doi: 10.1007/s12602-018-9405-z.
29. Liao D, Zhong C, Li C, et al. Meta-analysis of the effects of probiotic supplementation on glycemia, lipidic profiles, weight loss and C-reactive protein in women with polycystic ovarian syndrome. *Minerva Med.* 2018;109(6):479–87.