

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Rol de la microbiota intestinal y el estroboloma en el síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)

Constanza Inostroza<sup>1#</sup>, Felipe Barcasa<sup>1#</sup>, Paz Martínez<sup>1,2</sup>, Francisca Salas-Pérez<sup>1</sup>.

## Role of gut microbiota and the estrobolome in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

**Resumen:** El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno frecuente en mujeres en edad fértil que se caracteriza por el exceso de andrógenos, oligo/anoovulación y/o la presencia de morfología de ovarios poliquísticos. La patogénesis del SOP no se ha dilucidado y se ha propuesto que la microbiota intestinal puede desempeñar un rol clave en este síndrome, debido al impacto de la microbiota en el metabolismo de los lípidos, la glucosa y los esteroides. El principal objetivo de esta revisión es dilucidar la función de la microbiota intestinal y sus metabolitos derivados en la patogénesis del síndrome, así como también, aportar con nuevas ideas para su tratamiento.

**Palabras clave:** Andrógenos; Metabolitos; Microbiota; Microorganismos.

**Abstract:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder in childbearing age women characterized by androgen excess, oligo/anoovulation, and polycystic ovarian morphology. The specific pathogenesis of PCOS has not been elucidated and it has been proposed that gut microbiota may play a key role in PCOS, due to its role on lipid, glucose, and steroid metabolism. The main objective of this review is to elucidate the function of gut microbiota and derived metabolites in the pathogenesis and provide new ideas for treatment.

**Keywords:** Androgens; Metabolites; Microbiota; Microorganisms.

1. Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad de O'Higgins. Rancagua, Chile.  
2. Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo. Facultad de Medicina Occidente. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

\*Correspondencia a: Francisca Salas / francisca.salas@uoh.cl

#Autor y coautor, contribuyeron equitativamente.

Recibido: 12-03-2024.  
Aceptado: 24-03-2024.

### Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino y metabólico que afecta al 4-20% de las mujeres en edad reproductiva, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados<sup>1</sup>. Esta patología se caracteriza por la presencia de hirsutismo, acné, irregularidad menstrual e infertilidad. Las consecuencias a largo plazo incluyen la resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y patologías cardiovasculares, perjudicando la calidad de vida de las mujeres<sup>2,3</sup>. El diagnóstico se basa en la presencia de 2 de los 3 criterios de Rotterdam, que consisten en hiperandrogenismo, oligo/anoovulación y morfología de ovarios poliquísticos<sup>4</sup>. El SOP tiene una patogénesis compleja, aunque la causa exacta es desconocida,

la evidencia sugiere que se relaciona con factores genéticos y ambientales<sup>3</sup>.

El manejo del SOP está enfocado en mejorar en el estado metabólico y hormonal, a partir de cambios en la dieta, ejercicio y pérdida de peso para prevenir y tratar enfermedades metabólicas<sup>5</sup>. Cuando las intervenciones en el estilo de vida no son suficientes, se recomienda tratamiento farmacológico. Se destacan los anticonceptivos orales combinados (AOC), recomendados como primera línea para alteraciones menstruales y trastornos hiperandrogénicos en mujeres que no buscan fertilidad<sup>6</sup>. Los AOC son combinaciones de dosis bajas de estrógenos y progestágenos, los cuales mayoritariamente contienen etinilestradiol (EE) forma sintética, o valerato de estradiol (E2V), su forma natural<sup>7</sup>. El EE está asociado con la síntesis aumentada de proteínas hepáticas relacionada con los eventos adversos de AOC, por esto, se prefiere el E2V<sup>8</sup>. Por otro lado, los progestágenos muestran actividad anti-androgénica, menos efectos adversos metabólicos y mejora el control del ciclo menstrual<sup>9</sup>. Sin embargo, las actuales guías clínicas no señalan un anticonceptivo por sobre otros, pero se sugiere la utilización de aquellas formulaciones con dosis bajas de estrógenos.

### **Mecanismos involucrados en el SOP: Microbiota intestinal**

Los mecanismos involucrados en el desarrollo del SOP son complejos y aún no se comprenden completamente, dentro de los cuales se encuentran alteraciones en la función ovárica, resistencia a la insulina y en los últimos años se ha descrito una relación entre la microbiota intestinal de pacientes con SOP y la presencia de alteraciones metabólicas<sup>10</sup>.

La microbiota se puede definir como el conjunto de microorganismos que viven en el intestino y se ha descrito que contiene más 7.000 cepas, más de 1.000 especies y de a microorganismos particulares<sup>11</sup>, con preponderancia de familias bacterianas como Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria y Actinobacteria<sup>12</sup>. Por otra parte, la disbiosis se define como una alteración en la composición y función de la microbiota impulsada por un conjunto de factores ambientales relacionados con el huésped, que perturban el ecosistema microbiano hasta un punto que excede sus capacidades de resistencia y resiliencia<sup>13</sup>. La evidencia sugiere que esta disbiosis de la microbiota intestinal puede ser un factor contribuyente al SOP<sup>14</sup>.

Estudios recientes han demostrado que las mujeres con SOP poseen una microbiota intestinal diferente a las mujeres sanas<sup>15</sup>, principalmente en relación con la diversidad bacterianas  $\alpha$  y  $\beta$ , así como también cambios en las especies Bacteroidetes y Firmicutes, además de la composición general del microbioma<sup>16</sup>. Por otra parte, ha sido reportado que la microbiota de estas pacientes se encuentra relacionada con la presencia y desarrollo de resistencia a la insulina, hiperandrogenismo, inflamación crónica y síndrome metabólico, lo que podría afectar las manifestaciones clínicas del SOP, a través de cambios en los niveles de ácidos grasos de cadena corta, lipopolisacárido (LPS), hormonas sexuales e impactando el eje cerebro-intestino<sup>17,18</sup>.

En términos más específicos, se ha registrado que existe una disminución en la abundancia de bacterias beneficiosas (*Lactobacilli* y *Bifidobacteria*), un incremento de bacterias patogénicas productoras de LPS, y una disminución de bacterias como *Akkermansia*, las cuales producen ácidos grasos de cadena corta<sup>19,20,21</sup>. En cuanto al género Bacteroides, se ha evidenciado que las mujeres con SOP tienen mayores niveles de *Escherichia* y *Shigella* y una composición de la microbiota intestinal comparable a la de mujeres con obesidad<sup>18</sup>. Además, se ha observado que los niveles de *Prevotellaceae* son significativamente menores en mujeres con SOP en comparación con pacientes controles, con una ausencia total en la mayoría de los pacientes con SOP, lo que además se correlacionó significativamente con el aumento de testosterona y citoquinas proinflamatorias<sup>22,23</sup>.

Además, la microbiota puede metabolizar los sustratos que ingresan por la dieta para producir metabolitos que pueden actuar en los intestinos o ingresar en la circulación sistémica, impactando en tejidos como los ovarios, el hígado, músculo esquelético, cuyas funciones que se encuentran alteradas en el SOP. En este sentido, ha sido propuesta la teoría DOGMA (*dysbiosis of gut microbiota*), la cual indica que una dieta deficiente puede incrementar la permeabilidad de la mucosa intestinal, lo cual incrementa el paso de LPS al torrente sanguíneo, el cual proviene de bacterias Gram-negativas que pueden causar inflamación y daño a las células<sup>24,25</sup>. Este fenómeno incrementa la respuesta inmune, lo cual afecta la función del receptor de la insulina, incrementando sus niveles circulantes y a su vez, se aumenta la producción de andrógenos en los ovarios, impactando en la formación normal de los folículos<sup>24</sup>.

Por otra parte, en estudios de modelos murinos, se ha observado que las ratas expuestas a un exceso de andrógenos durante la gestación poseen una mayor abundancia de bacterias asociadas a la síntesis de hormonas esteroidales<sup>26</sup>. Además, se ha descrito que, en el modelo de ratas tratadas con letrozol, existen cambios en la microbiota, específicamente se encontró una disminución en los niveles de *Lactobacillus*, *Ruminococcus* y *Clostridium*. Interesantemente, el trasplante con microbiota de animales sanos fue capaz de normalizar los ciclos estrales y disminuyó la síntesis de andrógenos<sup>27</sup>. Por lo anterior, se evidencia que la disbiosis intestinal en el SOP podría contribuir al desarrollo de hiperandrogenismo, inflamación crónica, resistencia a la insulina y alteraciones metabólicas asociadas a este trastorno<sup>14,16</sup>.

### **Metabolitos producidos por la microbiota**

La microbiota intestinal produce múltiples metabolitos que influyen en una gran cantidad de diversos procesos fisiológicos. Pudiendo ser beneficiosos o perjudiciales para el organismo, lo que ha despertado gran interés por la investigación en esta área<sup>28,29</sup>. Los metabolitos producidos por la microbiota intestinal se pueden clasificar en 2 grandes grupos, los cuales se describen a continuación:

#### **1. Metabolitos producidos a partir de la dieta: Ácidos grasos de cadena corta (AGCCs).**

Dentro los AGCCs se encuentra el acetato, propionato,

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

butirato, entre otros. Estos metabolitos se generan principalmente mediante la fermentación de carbohidratos que no han sido digeridos en el estómago e intestino delgado, y, en menor medida, a partir de la fermentación de aminoácidos de cadena ramificada<sup>29</sup>. Una gran parte de los AGCCs son utilizados como fuente de energía, y regulan la composición de la microbiota, así como también la integridad de la barrera intestinal. Los AGCCs restantes pueden transportarse al sistema circulatorio y a otros tejidos como el cerebro, el corazón y los pulmones, regulando la respuesta inmune y la regulación del metabolismo de glucosa, estimulando la producción de Péptido Similar al Glucagón-1 (GLP-1), que regula a su vez la secreción de insulina, manteniendo los niveles de glicemia<sup>29,30</sup>.

### 2. Metabolitos generados por el huésped y modificados por la microbiota intestinal: Ácidos biliares secundarios (ABSs)

Los ABSs como el colato o el ursodesoxicolato, entre otros, desempeñan funciones inmunitarias tales como reducir la actividad inmunoestimuladora de las células dendríticas, y la liberación de citoquinas por parte de las células inmunes. También se ha descrito que estos metabolitos facilitan la absorción de lípidos y vitaminas; además de regular la composición de la microbiota intestinal y la motilidad intestinal, entre otras funciones<sup>29,30</sup>. Además, existen muchos otros metabolitos que participan en la regulación del metabolismo, los cuales se describen brevemente en la tabla 1.

### Estroboloma: Una conexión entre el intestino y las hormonas

La microbiota posee muchas funciones que pueden modular el riesgo de desarrollar síndrome metabólico, incluyendo el metabolismo de ácidos biliares y la fermentación de fibra, mientras otros metabolitos contribuyen a la inflamación de bajo grado y la resistencia a la insulina<sup>31</sup>. Además, ha sido reportado que la microbiota puede ejercer sus efectos a nivel local y a distancia, a través de los metabolitos hormonales y sus intermediarios<sup>32</sup>. Como ha sido mencionado previamente, la disbiosis producida por una mayor proporción Firmicutes/Bacteroidetes ha sido asociado con un mayor incremento en los niveles de bacterias con actividad beta-glucuronidasa ( $\beta$ -glucuronidasa), la cual se encuentra asociada a enzimas bacterianas que influyen el metabolismo de estrógenos<sup>33</sup>.

El concepto del "Estroboloma" fue descrito en 2011 y puede ser definido como el conjunto de bacterias entéricas que son capaces de metabolizar el estrógeno, y se cree que puede impactar el metabolismo endógeno del estrógeno, a través de la modulación de la circulación enterohepática, afectando los niveles plasmáticos<sup>34</sup>. Los estrógenos para ser excretados deben ser conjugados en el hígado a través de reacciones de glucuronidación o sulfonación<sup>35</sup>. Se ha descrito que la presencia de especies bacterianas del estroboloma puede reconjugar los estrógenos excretados en la bilis y prevenir su eliminación<sup>35,36</sup>. En este sentido, se han reportado elevados niveles de glucuronidasa fecal la cual se encuentra inversamente asociada con los niveles de estrógeno intestinal<sup>37</sup>. Por lo que en condiciones de disbiosis del estroboloma, los estrógenos que se encuentran conjugados/inactivados pueden convertirse

en su forma activa, aumentando los niveles de estrógenos en la sangre<sup>38</sup>.

Además, se ha descrito que la actividad de  $\beta$ -glucuronidasa está modulada por la dieta y la microbiota y desempeña un papel importante en la generación de metabolitos tóxicos y cancerígenos en el intestino, donde una dieta rica en grasas o proteínas se ha asociado a niveles fecales elevados de betaglucuronidasa, mientras que una dieta basada en fibra disminuye la actividad de esta enzima<sup>38</sup>.

Las especies bacterianas responsables de la desconjugación del complejo estrógeno conjugado son las especies *Clostridia* y *Ruminococcaceae*, que se sabe que influyen en la tumorigénesis mediante el proceso de desconjugación<sup>39</sup>. En este sentido, Dumesic, et al. sugirieron que las mujeres diagnosticadas de SOP tienen un riesgo 2,7 veces mayor de desarrollar cáncer de endometrio, sin embargo, los mecanismos exactos que incrementan el riesgo de este tipo de cáncer no son del todo claros<sup>40</sup>.

Un estudio de Lagowska demostró que la actividad de la  $\beta$ -glucuronidasa está asociada al metabolismo de los hidratos de carbono en mujeres obesas y con sobrepeso con SOP<sup>41</sup>. Además, se ha informado de que la microbiota intestinal interviene en el metabolismo intestinal y la deglucuronidación de la dihidro testosterona (DHT) y la testosterona, lo que da lugar a niveles libres extremadamente elevados del andrógeno más potente, la DHT, en el contenido colónico de ratones y hombres jóvenes y sanos<sup>42</sup>.

El impacto indirecto de la microbiota en los niveles sistémicos o de estrógenos a través de la modulación del hipotálamo, la hipófisis o las gónadas sigue siendo poco conocido. Aunque se sabe que la producción de ácidos grasos de cadena corta o de neurotransmisores por parte de la microbiota puede influir en estos órganos, aún se desconocen las consecuencias posteriores de esta interacción en los niveles de hormonas esteroideas<sup>43</sup>.

### Oportunidades terapéuticas basadas en la microbiota intestinal

Como se ha descrito previamente, el enfoque actual del tratamiento del SOP consiste en disminuir los síntomas de las pacientes, donde actualmente no existe un tratamiento con un enfoque en la microbiota. A continuación, se describen algunas estrategias que potencialmente pudiesen contribuir al tratamiento del síndrome.

**Trasplante fecal de microbiota (TFM):** Este tipo de trasplante consiste en el traspaso de microbiota intestinal proveniente de individuos sanos para que puedan colonizar el intestino delgado del paciente<sup>44</sup>. En un estudio realizado en un ratas tratadas con letrozol para simular un modelo de SOP, se observó que el trasplante fecal proveniente de hembras controles fue capaz de reducir los niveles de andrógenos, regularizar el ciclo estral y provocó cambios en la abundancia de especies bacterianas, observándose un incremento en los niveles de *Lactobacillus* y *Clostridium*, acompañado de una disminución en los niveles de *Prevotella*<sup>45,46</sup>. Por otra parte, un estudio describió el efecto del trasplante fecal proveniente de mujeres con SOP

**Tabla 1.** Principales metabolitos derivados de la microbiota intestinal y sus efectos.

Grupo	Metabolitos	Células diana	Efectos
Ácidos grasos de cadena corta (AGCCs)	Acetato Propionato Butirato Hexanoato Isoalerato Valerato	Células enteroendocrinas Células epiteliales intestinales Células inmunitarias Neuroglías Neuronas del sistema nervioso central (SNC)	Regulan la integridad de la barrera intestinal Regulan la respuesta inmune sistémica Estimulan la producción GLP-1 Reducen niveles de citoquinas pro-inflamatorias
Triptófano y derivados del Indol	Ácido indol-3-láctico Quinolinato Ácido indol-acético	Células epiteliales intestinales Neuroglías Neuronas del SNC	Deterioro de la función motora Aumento de la neurodegeneración Aumento de la neurotoxicidad
Ácidos biliares secundarios (ABSs)	Colato Hiocolato Desoxicolato Taurohiocolato Ursodesoxicolato	Hepatocitos Células inmunitarias Neuroglías del SNC	Facilitan absorción de lípidos y vitaminas Regulan la composición de la microbiota intestinal Regulan respuesta inmunitaria
Gases	H <sub>2</sub> S <sub>2</sub> Dióxido de carbono Óxido nitroso Metano	Células epiteliales intestinales	Regulan la inflamación intestinal Regulan la motilidad intestinal Aumentan flujo sanguíneo a mucosa intestinal
Propionato de imidazol	Propionato de imidazol	Células β pancreáticas	Altera la de imidazol señalización de insulina
Derivados de Colina	Trimetilamina Metilamina Dimetilglicina Dimetilamina	Células epiteliales intestinales Hepatocitos Miocardiocitos	Inhiben la síntesis de ácidos biliares Exacerban la disfunción mitocondrial

Elaboración propia. Adaptado de Swer, et al. (2022), Liu, et al. (2022) y Zhang, et al. (2023).



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

o *Bacteroides vulgatus* en ratones tratados con antibióticos, donde se observaron alteraciones en las funciones ováricas, resistencia a la insulina, cambios en el metabolismo de ácidos biliares, menores niveles de interleuquina-22 e infertilidad<sup>47</sup>. Los resultados a la fecha son promisorios, sin embargo, se requieren más estudios para determinar su potencial terapéutico.

**Prebióticos:** Los prebióticos son aquellas sustancias provenientes de la dieta, principalmente polisacáridos y oligosacáridos no digeribles por las enzimas humanas, pero que sirven como fuente de energía para grupos de bacterias que son beneficiosas para el huésped<sup>48</sup>. Dentro de los prebióticos se encuentran los fructooligosacáridos y los galactooligosacáridos, los cuales son degradados por la microbiota intestinal y alguno de sus productos de degradación son los ácidos grasos de cadena corta, los cuales pueden viajar por el torrente sanguíneo y modular la fermentación bacteriana, disminuyen el apetito y regulan la captación de glucosa posterior a las comidas<sup>49</sup>. En este contexto, un estudio demostró que el consumo de prebióticos en ratones C57BL/6j incrementó los niveles de Bifidobacterias en el colon, acompañado de un incremento en la producción de GLP-1 en las células L, aumentando la sensibilidad a la insulina<sup>50</sup>. Además, se evaluó el efecto del consumo por tres meses de dextrinas resistentes en mujeres con SOP y controles y se encontró que la intervención redujo los niveles de testosterona libre, hirsutismo, perfil lipídico y la glicemia de ayuno<sup>51</sup>. Recientemente ha sido descrito que una suplementación por 12 semanas con inulina puede mejorar la obesidad visceral y el estado hormonal y metabólico en mujeres con SOP que presenten sobrepeso y obesidad, sin embargo, los autores indican que esta clase de estudios debe realizarse con un tamaño muestral mayor para poder confirmar estos hallazgos<sup>52</sup>.

**Probióticos:** Los probióticos son aquellos microorganismos vivos que cuando son administrados en dosis adecuadas, pueden ejercer efectos benéficos en el huésped. En términos generales se incluyen bacterias y levaduras, dentro de los cuales se encuentran las especies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterias* y *Saccharomyces boulardii*, entre otros. Los probióticos deben resistir al ácido gástrico y la bilis para que puedan colonizar el intestino y modificar su ambiente. En el contexto del SOP, se ha descrito que la administración de *Lactobacillus* a ratas tratadas con letrozol, reduce los niveles de testosterona, normaliza los ciclos estrales y la morfología ovárica<sup>44</sup>. Por otra parte, se ha reportado que la suplementación con una mezcla de probióticos como *L. acidophilus*, *L. casei* y *B. bifidum* por 12 semanas, incrementa los niveles de SHBG, la capacidad antioxidante del plasma y disminuye los niveles de testosterona total en suero<sup>53</sup>. Si bien cada vez existe más evidencia del uso de probióticos, es necesario generar más evidencias para estandarizar las dosis a utilizar para lograr el máximo beneficio en el metabolismo.

## Conclusión

La microbiota intestinal tiene un rol importante en el metabolismo energético y está directamente relacionada con el SOP. Se han descrito ciertos géneros bacterianos asociados

al desarrollo del SOP tales como *Lactobacillus*, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, cuyos metabolitos pueden regular procesos como la pérdida de peso, a través de diversos mecanismos como modulación del tejido adiposo, regulación del metabolismo de ácidos grasos y andrógenos, disminución del apetito y una disminución en los niveles de lípidos. Sin embargo, se requieren más estudios para identificar qué microorganismos participan en el desarrollo del síndrome y cuales pueden aliviar la sintomatología.

## Referencias

- Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci.* 2020 Oct 1; 13(4): 261-271.
- Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism.* 2018 Sep 1; 86: 33-43.
- Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F, et al. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *J Clin Med.* 2023 Feb 1; 12(4): 1454.
- Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics.* 2023 Mar 1; 13(6): 1113.
- Azziz R, Kintziger K, Li R, Laven J, Morin-Papunen L, Merkin SS, et al. Recommendations for epidemiologic and phenotypic research in polycystic ovary syndrome: An androgen excess and PCOS society resource. *Hum Reprod.* 2019 Nov 1; 34(11): 2254-2265.
- Rosato E, Sciarra F, Minnetti M, Degjoni A, Venneri MA. Clinical management of androgen excess and defect in women. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2024 Jan 2; 19(1): 21-35.
- Yildiz BO. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar 1; 100(3): 794-802.
- Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb 1; 27(1): 13-24.
- Forslund M, Melin J, Alesi S, Piltonen T, Romualdi D, Tay CT, et al. Different kinds of oral contraceptive pills in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2023 Jul 1; 189(1): S1-S16.
- Siddiqui R, Makhlof Z, Alharbi AM, Alfahemi H, Khan NA. The Gut Microbiome and Female Health. *Biology (Basel).* 2022 Nov 1; 11(11): 1683.
- Kho ZY, Lal SK. The human gut microbiome - A potential controller of wellness and disease. *Front Microbiol.* 2018 Aug 14; 9: 356589.
- Amabebe E, Anumba DOC. Female Gut and Genital Tract Microbiota-Induced Crosstalk and Differential Effects of Short-Chain Fatty Acids on Immune Sequelae. *Front Immunol.* 2020 Sep 10; 11: 553047.
- Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology.* 2017 Mar 6; 17(4): 219-232.
- Sun Y, Gao S, Ye C, Zhao W. Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome: Mechanisms of progression and clinical applications. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1142041.
- Giampaolino P, Foreste V, Di Filippo C, Gallo A, Mercorio A, Serafino P, et al. Microbiome and PCOS: State-of-Art and Future Aspects. *International Journal of Molecular Sciences* 2021. 2021 Feb 19; 22(4): 2048.
- He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: A review. *J Ovarian Res.* 2020 Jun 17; 13(1): 1-13.
- Zhang M, Hu R, Huang Y, Zhou F, Li F, Liu Z, et al. Present and Future: Crosstalks Between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Metabolites Relating to Gut Microbiota. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jul 19; 13: 933110.
- Gu Y, Zhou G, Zhou F, Li Y, Wu Q, He H, et al. Gut and Vaginal Microbiomes in PCOS: Implications for Women's Health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 23; 13: 808508.
- Yurtdaş G, Akdevelioğlu Y. A New Approach to Polycystic Ovary Syndrome: The Gut Microbiota. *J Am Coll Nutr.* 2020 May 18; 39(4): 371-382.
- Liu R, Zhang C, Shi Y, Zhang F, Li L, Wang X, et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Front Microbiol.* 2017 Feb 28; 8: 234522.
- Mayorga-Ramos A, Barba-Ostria C, Simancas-Racines D, Guamán LP. Protective role of butyrate in obesity and diabetes: New insights. *Front Nutr.* 2022 Nov 24; 9: 1067647.

22. Zeng B, Lai Z, Sun L, Zhang Z, Yang J, Li Z, et al. Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): A pilot study. *Res Microbiol.* 2019 Jan 1; 170(1): 43-52.
23. Thackray VG. Sex, Microbes, and Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2019 Jan 1; 30(1): 54-65.
24. Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)-a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Med Hypotheses.* 2012 Jul; 79(1): 104-112.
25. Page MJ, Kell DB, Pretorius E. The Role of Lipopolysaccharide-Induced Cell Signalling in Chronic Inflammation. *Chronic Stress.* 2022 Feb 1; 6: 24705470221076390.
26. Sherman SB, Sarsour N, Salehi M, Schroering A, Mell B, Joe B, et al. Prenatal androgen exposure causes hypertension and gut microbiota dysbiosis. *Gut Microbes.* (cited 2024 Mar 23). 2018 Sep 3; 9(5): 400-421. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19490976.2018.1441664>
27. Guo Y, Qi Y, Yang X, Zhao L, Wen S, Liu Y, et al. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota. *PLoS One.* (cited 2024 Mar 23). 2016 Apr 1; 11(4): e0153196. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0153196>
28. Swer NM, Venkidesh BS, Murali TS, Mumbreakar KD. Gut microbiota-derived metabolites and their importance in neurological disorders. *Mol Biol Rep.* (cited 2024 Mar 23). 2023 Feb 1; 50(2): 1663. <https://pmc/articles/PMC9889412/>
29. Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis.* (cited 2024 Mar 23). 2022 Jul 7; 13(4): 1106-1126. <https://pmc/articles/PMC9286904/>
30. Zhang Y, Chen R, Zhang DD, Qi S, Liu Y. Metabolite interactions between host and microbiota during health and disease: Which feeds the other? *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2023 Apr 1; 160: 114295.
31. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019 Oct 1; 129(10): 4050-4057.
32. Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(8): djw029.
33. Schreurs MPH, de Vos van Steenwijk PJ, Romano A, Dieleman S, Werner HMJ. How the Gut Microbiome Links to Menopause and Obesity, with Possible Implications for Endometrial Cancer Development. *J Clin Med.* 2021 Jul 1; 10(13): 2916.
34. Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe.* (cited 2023 Jun 14). 2011 Oct 4; 10(4): 324-335. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018233/>
35. Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* (cited 2023 Jun 14). 2016; 108(8): djw029. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27107051/>
36. Parida S, Sharma D. The Microbiome-Estrogen Connection and Breast Cancer Risk. *Cells.* (cited 2023 Jun 14). 2019 Dec 1; 8(12): 1642. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31847455/>
37. Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veenstra TD, Gail MH, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J Transl Med.* (cited 2023 Jun 14). 2012 Dec 21; 10(1): 253. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23259758/>
38. Boutriq S, González-González A, Plaza-Andrades I, Laborda-Illanes A, Sánchez-Alcoholado L, Peralta-Linero J, et al. Gut and Endometrial Microbiome Dysbiosis: A New Emergent Risk Factor for Endometrial Cancer. *J Pers Med.* (cited 2023 Jun 14). 2021 Jul 1; 11(7): 659. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34357126/>
39. Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin.* (cited 2023 Jun 14). 2017 Jul 7; 67(4): 326-344. [completer link /pmc/articles/PMC5530583/](https://pmc/articles/PMC5530583/)
40. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids.* (cited 2023 Jun 16). 2013; 78(8): 782-785. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23624028/>
41. Łagowska K, Malinowska AM, Kapczuk K, Mikołajczyk-Stecyna J, Chmurzyńska A, Schmidt M.  $\beta$ -glucuronidase activity is associated with carbohydrate metabolism but not with androgen status in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Nutrition.* (cited 2023 Jun 30). 2022 May 1; 97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35231853/>
42. Collén H, Landin A, Wallenius V, Elebring E, Fändriks L, Nilsson ME, et al. The gut microbiota is a major regulator of androgen metabolism in intestinal contents. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* (cited 2023 Jun 17). 2019 Dec 12; 317(6): E1182. <https://pmc/articles/PMC6962501/>
43. Cotton S, Clayton CA, Tropini C. Microbial endocrinology: The mechanisms by which the microbiota influences host sex steroids. *Trends Microbiol.* (cited 2023 Jul 1). 2023 Nov; 31(11): 1131-1142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37100633/>
44. Guo Y, Qi Y, Yang X, Zhao L, Wen S, Liu Y, et al. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota. *PLoS One.* (cited 2024 Mar 23). 2016 Apr 1; 11(4): e0153196. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27093642/>
45. Gulati M, Singh SK, Corrie L, Kaur IP, Chandwani L. Delivery routes for faecal microbiota transplants: Available, anticipated and aspired. *Pharmacol Res.* (cited 2024 Mar 23). 2020 Sep 1; 159: 104954. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492490/>
46. Corrie L, Awasthi A, Kaur J, Vishwas S, Gulati M, Kaur IP, et al. Interplay of Gut Microbiota in Polycystic Ovarian Syndrome: Role of Gut Microbiota, Mechanistic Pathways and Potential Treatment Strategies. *Pharmaceuticals.* (cited 2024 Mar 23). 2023 Jan 28; 16(2): 197. <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/2/197/htm>
47. Qi X, Yun C, Sun L, Xia J, Wu Q, Wang Y, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nature Medicine.* (cited 2024 Mar 23). 2019 Jul 22; 25(8): 12251233. <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0509-0>
48. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol.* (cited 2024 Mar 23). 2012 Jul; 46(6): 468-481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22688142/>
49. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods.* (cited 2024 Mar 23). 2019 Mar 1; 8(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30857316/>
50. Urias-Silvas JE, Cani PD, Delmée E, Neyrinck A, López MG, Delzenne NM. Physiological effects of dietary fructans extracted from Agave tequilana Gto. and Dasylirolium spp. *British Journal of Nutrition.* (cited 2024 Mar 23). 2008 Feb; 99(2): 254-261. <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/physiological-effects-of-dietary-fructans-extracted-from-agave-tequilana-gto-and-dasylirolium-spp/4C9449A0111241793A27E021D28BED1A>
51. Gholizadeh S, Dehgan P, Mohammad-Alizadeh S, Aliasgarzadeh A, Mirghafourvand M. The effect of resistant dextrin as a prebiotic on metabolic parameters and androgen level in women with polycystic ovarian syndrome: A randomized, triple-blind, controlled, clinical trial. (cited 2024 Mar 23). *Eur J Nutr.* 2019 Mar 1; 58(2): 629-640. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480399/>
52. Ziaei R, Shahshahan Z, Ghasemi-Tehrani H, Heidari Z, Nehls MS, Ghasvand R. Inulin-type fructans with different degrees of polymerization improve insulin resistance, metabolic parameters, and hormonal status in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Food Sci Nutr.* (cited 2024 Mar 23). 2024 Mar 1; 12(3): 2016-2028. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/fsn3.3899>
53. Karamali M, Eghbalpour S, Rajabi S, Jamilian M, Fereshteh B, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Effects of probiotic supplementation on hormonal profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with Polycystic Ovary Syndrome: A randomized, double-Blind, placebo-controlled trial. *Arch Iran Med.* 2018; 21(1): 1-7.