

Ruolo del microbiota intestinale nella sindrome dell’ovaio policistico

Razionale

SUMMARY

1. RAZIONALE	2
2. EVIDENZE CLINICHE.....	3
3. CONCLUSIONE.....	8
4. REFERENZE.....	11

1. RAZIONALE

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) rappresenta uno dei disturbi endocrino-metabolici più comuni nelle donne in età riproduttiva ed è caratterizzata da un'elevata eterogeneità clinica. Nel 2012, il workshop del National Institutes of Health (NIH) dedicato alla PCOS ha classificato la sindrome in quattro fenotipi principali, distinguendoli in base alla presenza combinata di iperandrogenismo, disfunzione ovulatoria e morfologia ovarica policistica.

Oltre agli aspetti ginecologici e riproduttivi, la PCOS è frequentemente associata a disordini metabolici quali obesità, insulino-resistenza, dislipidemia e aumento del rischio cardiovascolare. In particolare, l'insulino-resistenza è considerata uno dei meccanismi centrali nella patogenesi della sindrome, contribuendo sia alle alterazioni metaboliche sia all'iperandrogenismo. Negli ultimi anni, un numero crescente di evidenze scientifiche ha evidenziato una stretta relazione tra microbiota intestinale e malattie metaboliche croniche, suggerendo che anche la PCOS possa essere associata a modificazioni qualitative e quantitative della flora batterica intestinale.

La disbiosi intestinale sembra infatti contribuire allo sviluppo e alla progressione della PCOS attraverso diversi meccanismi fisiopatologici. Alterazioni del microbiota possono influenzare il metabolismo glucidico e lipidico, modulare la risposta immunitaria e favorire uno stato infiammatorio cronico.

In questo contesto, la supplementazione con probiotici sta emergendo come un approccio promettente per il trattamento complementare della PCOS. I probiotici sono in grado di modulare la composizione e la diversità del microbiota intestinale, favorendo il ripristino di un equilibrio batterico fisiologico e influenzando positivamente i pathway metabolici e ormonali.

Nel complesso, l'interazione tra microbiota intestinale, metabolismo e assetto endocrino rappresenta oggi un ambito di crescente interesse nella comprensione della PCOS. Sebbene siano necessari ulteriori studi clinici per definire protocolli terapeutici standardizzati, le evidenze attuali suggeriscono che la modulazione del microbiota mediante probiotici possa costituire una strategia integrativa utile nella gestione dei sintomi metabolici e ormonali associati alla sindrome.

2. EVIDENZE CLINICHE

- Dalla meta-analisi di Yin et al. (2026)¹:

La revisione sistematica con meta-analisi di 26 studi clinici randomizzati (RCT) ha valutato gli effetti dell'integrazione di prebiotici o simbiotici nelle donne con PCOS.

Risultati principali:

-**Peso corporeo:** prebiotici e simbiotici hanno ridotto peso, circonferenza vita e rapporto vita/fianchi. I prebiotici hanno mostrato anche una riduzione del BMI.

-**Profilo lipidico:** diminuzione dei trigliceridi e del colesterolo LDL (low-density), soprattutto con i simbiotici, che hanno anche aumentato il colesterolo HDL (high-density).

-**Controllo glicemico:** riduzione della glicemia a digiuno, dei livelli di insulina e dell'indice HOMA-IR (indice che valuta la resistenza all'insulina e la funzione delle cellule beta del pancreas, calcolato a partire dai valori di glucosio e insulina a digiuno), soprattutto nelle donne con indice di massa corporea (BMI) più basso.

-**Funzione ormonale:** riduzione significativa dei livelli di testosterone.

-**Infiammazione e stress ossidativo:** impatto su marker ossidativi come la Malondialdeide (MDA) e la total antioxidant capacity (TAC), anche se non sono emerse differenze significative nella proteina C reattiva (CRP).

→ Nel complesso, i benefici di prebiotici, probiotici e simbiotici nella PCOS sembrano legati soprattutto alla loro capacità di modulare il microbiota intestinale e ridurre l'infiammazione cronica. Migliorando l'integrità della barriera intestinale e diminuendo il passaggio di endotossine come l'LPS, questi interventi possono contribuire a ridurre insulino-resistenza e stress ossidativo. Inoltre, la maggiore produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA) favorisce un miglior metabolismo glucidico e lipidico, con effetti positivi su peso corporeo, profilo lipidico e controllo glicemico. Il miglioramento del quadro metabolico e infiammatorio potrebbe infine spiegare anche la riduzione dei livelli di testosterone e il possibile beneficio sulla funzione ovarica.

- Dallo studio clinico di Shirani et al. (2025)²:

La PCOS è associata a infiammazione cronica, stress ossidativo e alterazioni del microbiota intestinale. Secondo la “ipotesi microbiologica”, la disbiosi intestinale può contribuire allo sviluppo della sindrome favorendo insulino-resistenza, squilibri ormonali e alterazioni ovariche. Alcuni ceppi probiotici, in particolare *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, sembrano avere effetti benefici sul metabolismo e sulla regolazione degli ormoni sessuali.

Questo studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, ha valutato gli effetti di una supplementazione di 8 settimane con due ceppi probiotici 3×10^9 CFU — ***Lactobacillus helveticus* R0052** e ***Bifidobacterium longum* R0175** — in 86 donne con PCOS.

Risultati principali:

Nel gruppo trattato con probiotici è stato osservato:

- **Funzione ormonale:** riduzione significativa dei livelli di testosterone totale; aumento significativo della sex-hormone-binding globulin (SHBG, proteina che lega ormoni in circolo in forma inattiva – ne può influenzare la biodisponibilità) e riduzione del free androgen index (FAI).
- **Inflammatione:** riduzione dei marker infiammatori, in particolare della C-reactive protein (CRP).
- **Stress ossidativo:** Miglioramento dei marker di stress ossidativo, con aumento della total antioxidant capacity (TAC) e attività della superossido dismutasi (SOD).
- Nessun miglioramento significativo dei sintomi clinici come acne e alopecia durante il periodo di studio.

→ Nel complesso, i risultati suggeriscono che i probiotici possano contribuire a migliorare il quadro ormonale, infiammatorio e ossidativo nella PCOS attraverso la modulazione del microbiota intestinale. I possibili meccanismi includono il rafforzamento della barriera intestinale, la produzione di SCFA, la riduzione delle citochine infiammatorie e dello stress ossidativo. Questi effetti potrebbero favorire una riduzione della produzione di androgeni

e un miglior equilibrio endocrino. Tuttavia, l'assenza di cambiamenti clinici evidenti su acne e alopecia suggerisce che siano necessari interventi più lunghi e associati a modifiche dello stile di vita per ottenere benefici clinicamente visibili.

➤ Dallo studio clinico di Zhang et al. (2019)³:

Questo studio ha analizzato il rapporto tra microbiota intestinale e PCOS, valutando gli effetti della supplementazione con ***Bifidobacterium lactis*** V9 (1 x 10⁶ CFU, 1 capsula/die per 10 settimane) sul profilo ormonale e metabolico di 64 pazienti con PCOS.

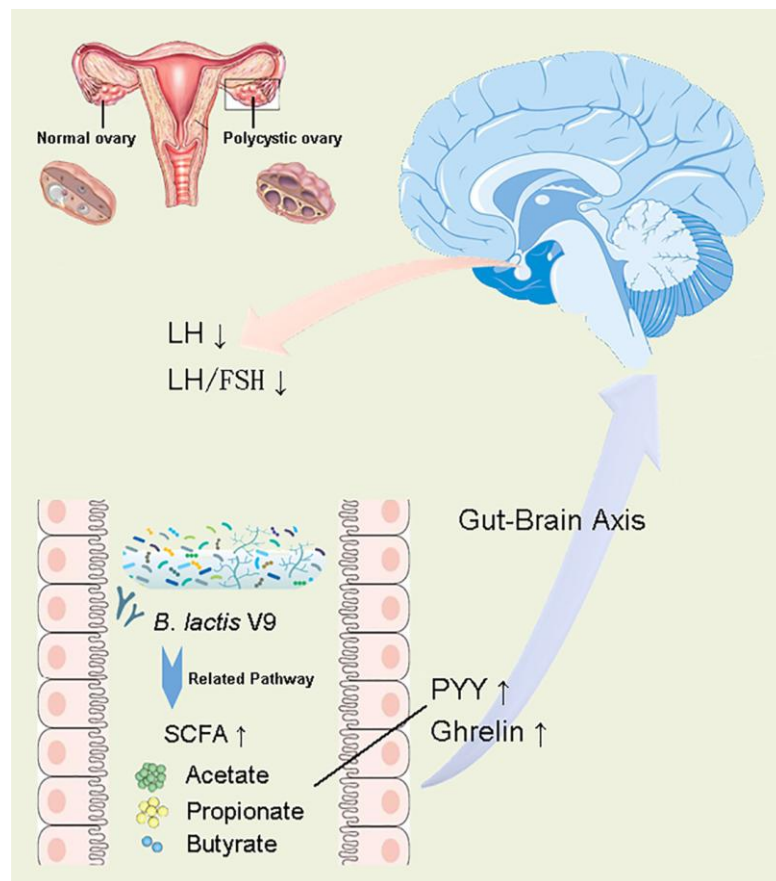
Risultati principali:

- Al baseline:
 - **Alterazione significativa della composizione del microbiota intestinale** nelle donne con PCOS rispetto ai controlli sani: le donne con PCOS mostravano una riduzione di batteri considerati benefici, come *Faecalibacterium prausnitzii* e *Bifidobacterium*, e un aumento di specie associate a disbiosi e infiammazione, tra cui *Prevotella copri* e *Collinsella aerofaciens*.
 - **Riduzione dei livelli fecali di SCFA.**
 - **Correlazione positiva tra alcuni batteri “benefici”** (*Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*) **e livelli di SCFA e mediatori intestino-cervello** (PYY, ghrelina).
 - **Correlazione negativa tra questi batteri e livelli di ormoni sessuali.**
- Dopo supplementazione con *Bifidobacterium lactis*:
 - 9 pazienti su 14 (“responders”) hanno mostrato: **riduzione significativa di LH e del rapporto LH/FSH.**
 - **Aumento dei livelli di SCFA.**
 - **Miglioramento dei marker associati all'asse intestino-cervello.**

La risposta al trattamento sembrava dipendere dalla capacità del ceppo probiotico di colonizzare l'intestino: nelle pazienti non-responders è stata ritrovata scarsa diversità

filogenetica batterica e ridotta disponibilità di specifici carboidrati utilizzati come nutrienti, che hanno determinato una ridotta colonizzazione.

→ Nel complesso, lo studio suggerisce che il microbiota intestinale possa influenzare la regolazione ormonale nella PCOS attraverso l'asse intestino-cervello. Il probiotico *Bifidobacterium lactis* sembra favorire la crescita di batteri produttori di SCFA, migliorando la funzione della barriera intestinale e riducendo endotossiemia e infiammazione. Gli SCFA possono inoltre stimolare il rilascio di mediatori intestinali (PYY e GLP-1), che a loro volta influenzano l'attività dell'ipotalamo e dell'ipofisi, contribuendo alla modulazione della secrezione ormonale ovarica.



➤ Dalla review di trial clinici di Martinez Guevara et al. (2024)⁴:

I diversi fenotipi della PCOS presentano profili metabolici differenti, ma rimane centrale e molto frequente l'insulino-resistenza, che contribuisce all'aumento degli androgeni riducendo i livelli di SHBG e aumentando il testosterone libero.

Negli ultimi anni il microbiota intestinale è stato riconosciuto come un possibile fattore coinvolto nella patogenesi della PCOS, poiché la disbiosi intestinale può favorire infiammazione cronica, alterazioni metaboliche e squilibri ormonali. Per questo motivo probiotici, prebiotici e simbiotici sono stati proposti come strategie terapeutiche complementari. Gli studi inclusi in questa review utilizzavano formulazioni differenti di probiotici, prebiotici e simbiotici, con prevalenza di ceppi dei generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. La durata degli interventi variava generalmente tra 8 e 12 settimane, mentre dosaggi e composizione dei supplementi risultavano eterogenei tra i diversi trial.

Risultati principali:

La supplementazione di probiotici/simbiotici ha indotto:

- **Controllo glicemico:** riduzione significativa dell'indice HOMA-IR, della glicemia e dell'insulina a digiuno, indicando un miglioramento della sensibilità insulinica.
- **Profilo lipidico:** miglioramento del profilo lipidico, con riduzione di LDL e trigliceridi e aumento di HDL.
- **Funzione ormonale:** aumento dei livelli di SHBG e riduzione del testosterone totale, con possibile miglioramento dell'iperandrogenismo.
- **Inflammatione:** riduzione dei marker infiammatori, in particolare CRP.
- I simbiotici hanno mostrato effetti più marcati rispetto a probiotici o prebiotici usati separatamente.
- I ceppi più utilizzati appartenevano principalmente ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.

→ Nel complesso, i benefici osservati sembrano derivare dalla capacità di probiotici e simbiotici di riequilibrare il microbiota intestinale e migliorare la funzione della barriera intestinale. Questo riduce il passaggio di endotossine pro-infiammatorie nel sangue e attenua l'infiammazione sistemica, con effetti positivi sulla sensibilità insulinica. Alcuni

ceppi di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* sembrano anche influenzare direttamente il metabolismo degli ormoni sessuali, contribuendo alla riduzione del testosterone e al miglioramento del profilo endocrino. Tuttavia, le differenze tra studi in termini di ceppi utilizzati, dosaggi e durata del trattamento rendono ancora difficile identificare protocolli standardizzati e specifici pattern microbici associati alla PCOS.

3. CONCLUSIONE

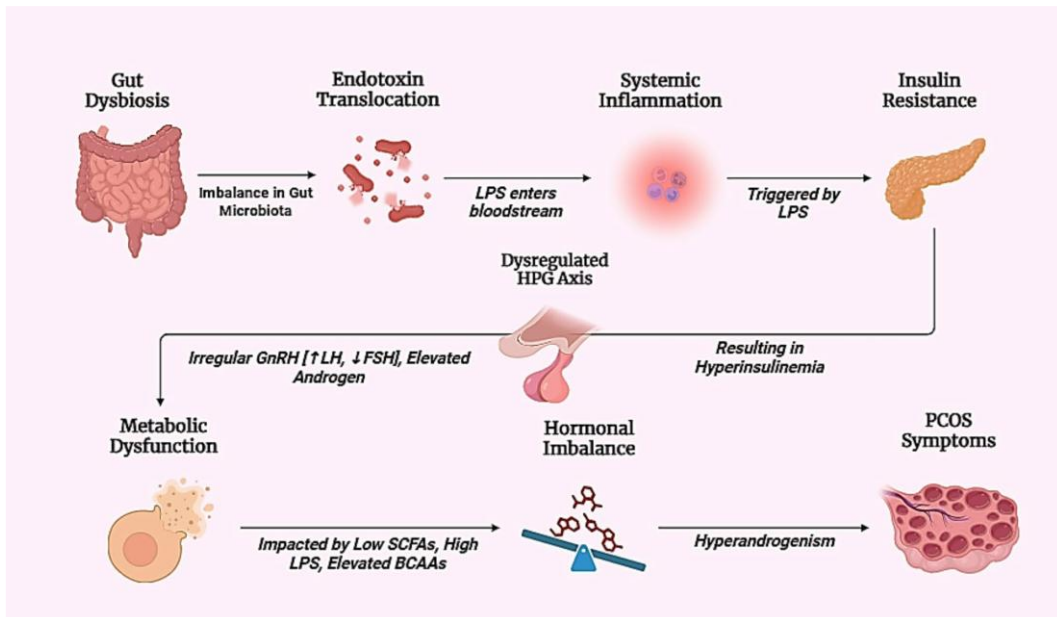
Le evidenze scientifiche attualmente disponibili suggeriscono che la modulazione del microbiota intestinale mediante probiotici, prebiotici e simbiotici possa rappresentare una strategia integrativa promettente nella gestione della PCOS. I dati derivanti da studi clinici randomizzati, review e meta-analisi mostrano complessivamente un miglioramento della sensibilità insulinica, del profilo lipidico e di alcuni marker ormonali associati all'iperandrogenismo.

Dal punto di vista fisiopatologico, il microbiota intestinale sembra influenzare la PCOS attraverso diversi meccanismi interconnessi. La disbiosi intestinale può alterare la permeabilità della barriera intestinale, favorendo la traslocazione sistemica di lipopolisaccaridi (LPS) derivanti da batteri Gram-negativi. Questo fenomeno contribuisce all'attivazione di uno stato infiammatorio cronico di basso grado, con aumento di citochine pro-infiammatorie, che interferiscono con la trasduzione del segnale insulinico e contribuiscono allo sviluppo dell'insulino-resistenza, considerata uno dei principali meccanismi alla base della PCOS e dell'iperandrogenismo.

La modulazione del microbiota mediante probiotici e simbiotici sembra inoltre favorire la crescita di batteri produttori di SCFA, i quali svolgono un ruolo chiave nel mantenimento dell'integrità della barriera intestinale, nella regolazione della risposta immunitaria e nel metabolismo glucidico e lipidico. Oltre ad avere la funzione di nutrienti, gli SCFA agiscono come molecole di segnalazione: attraverso l'attivazione di recettori specifici, stimolano la secrezione di peptidi intestinali come GLP-1, GLP-2 e PYY, i quali possono contribuire al miglioramento della sensibilità insulinica, della sazietà e dell'omeostasi energetica.

Ulteriori evidenze suggeriscono che il microbiota possa influenzare direttamente anche il metabolismo degli ormoni sessuali e l'asse intestino-cervello. Alcuni ceppi appartenenti ai generi

Lactobacillus e *Bifidobacterium* sembrano associati a una riduzione dei livelli di testosterone, a un aumento della SHBG e a una modulazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, con possibili effetti positivi sull'iperandrogenismo e sulla funzione ovarica. Inoltre, la riduzione dello stress ossidativo osservata in diversi studi potrebbe contribuire al miglioramento del quadro metabolico e riproduttivo.



Schematicamente:

Pathway patologico:

DISBIOSI → riduzione batteri produttori di SCFA → aumentata permeabilità intestinale → traslocazione LPS sistemica (endotossitemia) → infiammazione → aumento citochine pro-infiammatorie → interferenza con trasduzione del segnale dell'insulina → esacerbazione dell'insulino-resistenza.

L'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia conseguente possono favorire:

- ↑ lipogenesi epatica;
- ↑ trigliceridi e LDL;
- ↓ HDL;
- stimolazione delle cellule della teca ovarica;
- ↑ produzione di androgeni;
- ↓ SHBG;

- ↑ testosterone libero.

Pathway protettivo:

EUBIOSI → aumento batteri produttori di SCFA

Questo può favorire:

Effetti sulla barriera intestinale:

- mantenimento delle tight junction e dell'integrità della barriera intestinale;
- ↓ traslocazione sistemica di LPS;
- ↓ endotossiemia metabolica.

Effetti metabolici:

- stimolazione della secrezione di peptidi intestinali (GLP-1, GLP-2 e PYY);
- miglioramento della sensibilità insulinica;
- aumento della sazietà;
- miglioramento dell'omeostasi energetica e del metabolismo glucidico/lipidico.

Effetti immuno-infiammatori:

- ↓ attivazione di pathway pro-infiammatori;
- ↓ citochine pro-infiammatorie;
- ↓ infiammazione cronica sistemica;
- ↓ stress ossidativo.

Effetti endocrini:

- ↓ iperinsulinemia;
- ↓ stimolazione androgenica ovarica;
- ↑ SHBG;
- ↓ testosterone libero;
- possibile modulazione dell'asse intestino-cervello e dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

Nonostante i risultati promettenti, gli studi disponibili presentano ancora un'elevata eterogeneità in termini di ceppi utilizzati, dosaggi, durata dell'intervento e caratteristiche delle popolazioni incluse. Pertanto, sono necessari ulteriori studi clinici controllati e di lunga durata per definire protocolli standardizzati e identificare le formulazioni più efficaci nella gestione

integrata della PCOS. Queste evidenze potrebbero costituire la base per un approccio terapeutico più completo, che integri modifiche della dieta e dello stile di vita con la supplementazione probiotica, potenzialmente più efficace nel controllo dei sintomi clinici.

4. REFERENZE

1. Yin, T. *et al.* Gut microbiota, a new approach to management of polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-evidence of 26 randomized controlled trials. *J. Ovarian Res.* **19**, 87 (2026).
2. Shirani, M. *et al.* Effects of supplementation with two probiotic strains (*Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum*) on hormonal status, oxidative stress, and clinical symptoms in women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Nutr. J.* **24**, 175 (2025).
3. Zhang, J. *et al.* Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 Regulates the Secretion of Sex Hormones in Polycystic Ovary Syndrome Patients through the Gut-Brain Axis. *mSystems* **4**, e00017-19 (2019).
4. Martinez Guevara, D. *et al.* Effectiveness of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics in Managing Insulin Resistance and Hormonal Imbalance in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients* **16**, 3916 (2024).