

## *Role of Gut Microbiome in Polycystic Ovary Syndrome*

Zekra Zaghi<sup>1</sup>,  
Seyed-Davar Siadat<sup>2,3</sup>,  
Hanieh-Sadat Ejtahed<sup>3,4</sup>,  
Nooshin Shirzad<sup>5</sup>,  
Shirin Hasani-Ranjbar<sup>6</sup>,  
Bagher Larijani<sup>7</sup>

<sup>1</sup> PhD Student in Microbiology, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Professor, Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup> Assistant Professor, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup> Associate Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>6</sup> Professor, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>7</sup> Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received November 20, 2020 ; Accepted December 15, 2020)

### **Abstract**

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex endocrine disorder that affects 8-13% of women at reproductive age worldwide. This disorder is usually associated with menstrual disorders, infertility, obesity, and insulin resistance. The underlying cause of this syndrome is unknown, however in recent years, researchers have shown an association between intestinal microbiota alterations (dysbiosis) and many types of endocrine diseases. Therefore, this review article aimed to improve understanding about the role of intestinal microbiome in development and progression of polycystic ovary syndrome and the underlying mechanisms of this disease. Based on recent findings on the role of intestinal microbiota in the development of this disease, metabolic control may help to prevent that, however it is not yet conclusive. Exploring possible underlying mechanisms is of particular importance for providing new treatment approaches in women with polycystic ovary syndrome. Studies showed that modification of intestinal microbiome in women with PCOS using probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation could be effective in improving many of the symptoms of this syndrome and preventing further complications. Therefore, gut microbiota modification is recommended to be considered along with other common treatments. Of course, more research is needed in this field.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, gut microbiota, microbiome, dysbiosis

**J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (193): 181-199 (Persian).**

\* **Corresponding Author: Hanieh-Sadat Ejtahed** - Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: haniejtahed@yahoo.com)

## نقش میکروبیوم روده در سندرم تخمدان پلی کیستیک

ذکرا زاغی<sup>1</sup>سید داور سیادت<sup>2,3</sup>هانیه السادات اجتهد<sup>4,3</sup>نوشین شیرزاد<sup>5</sup>شیرین حسنی رنجبر<sup>6</sup>باقر لاریجانی<sup>7</sup>

## چکیده

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک اختلال پیچیده متابولیک و غدد درون ریز است که 8-13 درصد از زنان سنین باروری را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می دهد. این اختلال معمولاً با اختلالات قاعدگی، ناباروری، چاقی و مقاومت به انسولین همراه است. اگرچه دلیل اصلی این سندرم ناشناخته است، اما محققان طی چند سال اخیر ارتباط بین تغییرات میکروبیوم روده (دیس بیوزیس) را با بسیاری از انواع بیماری های غدد درون ریز نشان داده اند. لذا این مقاله مروری با هدف درک بهتر نقش میکروبیوم روده در ایجاد و پیشرفت بیماری سندرم تخمدان پلی کیستیک و مکانیسم های زمینه ساز این بیماری انجام شده است. براساس جمع بندی یافته های اخیر در مورد نقش میکروبیوتای روده در بروز این بیماری، هرچند هنوز نمی توان با قطعیت در این خصوص نتیجه گیری کرد اما شواهدی وجود دارد که نشان می دهد با کنترل متابولیک افراد شاید بتوان از بروز PCOS پیشگیری کرد. به منظور ارائه رویکردهای درمانی جدید برای زنان مبتلا به PCOS، روشن شدن مکانیسم های احتمالی زمینه ای از اهمیت ویژه ای برخوردار است. مطالعات نشان داده اند که اصلاح میکروبیوم روده در زنان مبتلا به PCOS، با استفاده از مداخلات پروبیوتیک، پری بیوتیک، سین بیوتیک و روش های پیوند میکروبیوتای مدفوع، می تواند در بهبود بسیاری از علائم این سندرم و جلوگیری از بروز عوارض بیش تر موثر باشد. بنابراین توصیه می شود در کنار سایر درمان های متداول، تعدیل میکروبیوتای روده هم مورد توجه قرار گیرد. البته به تحقیقات و کاوش بیش تری در این زمینه در آینده نیاز می باشد.

واژه های کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، میکروبیوتای روده، میکروبیوم، دیس بیوزیس

## مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS: Polycystic Ovary Syndrome)، یکی از اختلالات شایع غدد درون ریز در زنان است (1)، که به دلایل مختلف از جمله عدم تعادل هورمونی، می تواند باعث ایجاد مشکل در عملکرد تخمدان ها شود. PCOS تقریباً 8-13 درصد زنان سنین باروری را در سراسر دنیا، تحت تأثیر خود قرار داده است و بیش ترین سن بروز آن 20 تا 40 سالگی می باشد (2).

**مؤلف مسئول: هانیه السادات اجتهد** - تهران: خیابان کارگر شمالی، جنب بیمارستان دکتر شریعی، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم  
1. دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران  
2. استاد، گروه سل و تحقیقات روی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، انسیتو پاستور ایران، تهران، ایران  
3. مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشگاه علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
4. استادیار، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشگاه علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
5. دانشجوی دکتری، پژوهشگاه علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
6. استادیار، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشگاه علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
7. استادیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشگاه علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
© تاریخ دریافت: 1399/8/30 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1399/9/2 تاریخ تصویب: 1399/9/25

E-mail: haniejtahed@yahoo.com

این بیماری دخالت دارند. برخی محققان معتقدند که شروع این سندرم در رحم مادر و در دوران جنینی می‌باشد (7). علی‌رغم مطالعات گسترده‌ای که در دنیا بر روی این بیماری صورت گرفته‌است، علت آن به دلیل پیچیدگی پاتوفیزیولوژی که همراه با اختلال عملکرد متابولیک است، هنوز ناشناخته می‌باشد. اما با این حال در تحقیقات، عوامل ژنتیکی، نورواندوکرین، شیوه زندگی، اختلالات ایمنی و متابولیکی مطرح شده‌اند (8). علاوه بر این، در مطالعات اخیر به تأثیر احتمالی تغییر در ترکیب میکروبیوتای روده یا دیس بیوزیس میکروبیوتای روده (Dysbiosis of gut microbiota: DOGMA) در بروز بیماری PCOS اشاره شده است (9). Tremellen و همکارانش در سال 2012 فرضیه‌ای DOGMA را مطرح کردند. آن‌ها مراحل احتمالی بیماری‌زایی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را به این صورت بیان کردند: (1) چاقی یا رژیم غذایی حاوی قند زیاد، چربی زیاد و فیبر کم، که باعث عدم تعادل در فلور روده می‌شود. در نتیجه ارتباط بین سلول‌های اپی‌تلیال روده از بین می‌رود و نفوذ پذیری مخاط روده افزایش می‌یابد. (2) سندرم نشتی روده‌ای (Leaky gut syndrome) که ممکن است با نشی لیپولی‌ساکارید (LPS) به گردش سیستمی، باعث فعال‌سازی سیستم ایمنی شود و در عملکرد گیرنده انسولین تداخل ایجاد کند. (3) مقاومت به انسولین باعث افزایش سنتز تستوسترون و ممانعت از رشد طبیعی فولیکول‌ها می‌شود (10). نتایج حاصل از مقایسه میکروبیوتای روده در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با میکروبیوتای روده‌ی افراد سالم در مطالعات اخیر، نشان دهنده تغییر قابل توجه در میکروبیوتای روده در بیماران PCOS است. این تغییرات با پارامترهای بالینی و متابولیک بیماری مرتبط هستند (11). در این مقاله مروری به بحث و جمع‌بندی مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط بین میکروبیوتای روده و بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پرداخته‌ایم و همچنین مکانیسم‌های احتمالی زمینه ساز و تغییرات میکروبیوتای روده در این بیماری را مورد

علائم و نشانه‌های بالینی این بیماری در افراد مختلف، متفاوت است. PCOS با اختلال در تخمک‌گذاری، افزایش هورمون آندروژن یا هاپیرآندروژنیسم (Hyperandrogenism) و تخمدان‌های پلی‌کیستیک مشخص می‌شود. اختلالات قاعدگی که معمولاً در PCOS مشاهده می‌شود شامل الیگومنوره، آمنوره و چرخه‌های قاعدگی نامنظم و طولانی مدت است. نشانه‌های عمده افزایش آندروژن شامل آکنه و لگاریس، هیرسوتیسم و آلوپسی آندروژنیک می‌باشد (3). علائمی از قبیل ترشح نامنظم گنادوتروپین، افزایش ترشح هورمون لوتئین‌ساز (Luteinizing Hormone: LH)، افزایش سطح کلاسترول، تری‌گلیسرید، تستوسترون و انسولین در زنان مبتلا به این بیماری مشاهده می‌شود. همچنین سطوح پایین تری از هورمون محرک رشد فولیکولی (Follicle-stimulating Hormone: FSH)، گلوبولین متصل‌شونده به هورمون جنسی (Sex Hormone Binding Globulin: SHBG) و کلاسترول لیپوپروتئین‌های با دانسیته بالا (High Density Lipoprotein-Cholesterol: HDL-C) در زنان مبتلا به PCOS نسبت به افراد سالم وجود دارد (4). در صورت عدم درمان، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در بلندمدت می‌تواند باعث بروز مشکلات جدی و افزایش ریسک ابتلا به برخی از بیماری‌ها مانند دیابت نوع 2 (Diabetes mellitus type 2: T2DM) چاقی، مقاومت به انسولین، التهاب، بیماری‌های قلبی و عروقی، افزایش فشار خون، اختلال لیپید، آپنه انسدادی خواب و برخی از سرطان‌ها از جمله سرطان اندومتر شود. همچنین اختلالات افسردگی و اضطراب در زنان مبتلا به این سندرم، رایج است (5). معمولاً 50 درصد از زنان مبتلا به PCOS با درجات مختلفی از مقاومت به انسولین مواجه هستند. مقدار زیاد انسولین می‌تواند باعث افزایش اشتها و متعاقباً افزایش وزن، تولید بیش‌تر هورمون‌های آندروژن و کاهش عملکرد دستگاه تولید مثل شود (6). به نظر می‌رسد عوامل ژنتیکی نیز در پاتوژنز

بررسی قرار دادیم، تا بتوانیم در آینده نزدیک، به ایده‌های درمانی جدید برای PCOS دست پیدا کنیم.

#### کلیات نقش میکروبیوتای روده در بدن انسان

در انسان جوامع میکروبی اختصاصی، مطابق با ویژگی‌های بیوشیمیایی و فیزیکی میزبان، در قسمت‌های مختلفی از جمله روی پوست، دستگاه گوارش، دستگاه تنفسی و دستگاه ادراری ساکن می‌باشند (12). دستگاه گوارش انسان حاوی جامعه گسترده‌ای از میکروارگانیسم‌های همزیست است که میکروبیوتای روده نامیده می‌شود. میکروبیوتای روده متشکل از باکتری‌ها، آرکی‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها می‌باشد که جمعیت آن‌ها به بیش از 100 تریلیون می‌رسد (13). به طور کلی تعداد باکتری‌ها 10 برابر تعداد سلول‌های انسانی و مقدار ژنوم آن‌ها 100 برابر ژنوم انسان می‌باشد. این جمعیت باکتریایی روده بالغ بر 1000 گونه مختلف باکتری شناخته شده، با بیش از 3 میلیون ژن را در بر می‌گیرد. وزن کل میکروبیوتای روده به حدود 1/5 کیلوگرم می‌رسد (14). این جمعیت میکروبی که بخش مهمی از آن، از نسلی به نسل دیگر منتقل می‌شود، نقش مهمی در تعیین وضعیت متابولیکی، ایمونولوژیکی، نورولوژیکی و حتی فیزیولوژیکی انسان ایفا می‌کند. یک سوم از میکروبیوتای روده در اکثر افراد یکسان است، در حالی که دو سوم آن‌ها، در هر فرد اختصاصی می‌باشد. به عبارت دیگر، میکروبیوتا در روده مانند کارت شناسایی فردی است (15). نوزاد انسان با دستگاه گوارش استریل متولد می‌شود. اما بلافاصله در هنگام تولد و پس از آن استقرار میکروارگانیسم‌ها در انسان آغاز می‌شود. فراوانی و ترکیب میکروفلور روده، در طول زندگی افراد، به وسیله عوامل متعددی از جمله سابقه ژنتیکی، نوع زایمان، سن بارداری، روش زندگی، رژیم غذایی و مداخلات درمانی مانند مصرف آنتی‌بیوتیک، پروبیوتیک‌ها و وضعیت کلی متابولیک (تعادل انرژی) و غیره می‌تواند تحت تاثیر قرار می‌گیرد (16).

بر اساس مطالعات جمعیت میکروبیوتای روده انسان، تحت سلطه پنج شاخه باکتریایی بی‌هوازی شامل *Firmicutes* (79/4 درصد)، *Bacteroidetes* (16/9 درصد)، *Actinobacteria* (2/5 درصد)، *Proteobacteria* (1 درصد)، *Verrucomicrobia* (0/1 درصد) قرار دارد. که دو شاخه اصلی باکتریایی روده، *Firmicutes* و *Bacteroidetes* دارای حداکثر فراوانی می‌باشند (17). هموستازی میکروبیوتای روده علاوه بر حفظ سلامت بافت روده، کارکردهای فیزیولوژیکی متعددی از جمله ارسال سیگنال‌هایی به سیستم ایمنی برای تنظیم التهاب، شرکت در متابولیسم داروها، تجزیه مواد سرطان‌زای موجود در رژیم غذایی، سنتز ویتامین‌ها، تخمیر مواد غذایی غیر قابل هضم، جذب الکترولیت‌ها، رشد و تمایز سلول‌های اپیتلیال روده‌ای، تکامل سیستم ایمنی، ممانعت از تجمع باکتری‌های بیماری‌زا و مضر نظیر *E. coli*، *Clostridium* و تنظیم ترشح هورمون‌ها و غیره در محیط روده و پیشگیری از آلرژی میزبان، را برعهده دارند و به طور کلی نقش مهمی در بقای انسان دارند (18). عملکرد اصلی میکروبیوم روده، به فعالیت متابولیک آن مربوط می‌شود، که منجر به استخراج کارآمد انرژی از مصرف مواد غذایی، به ویژه از طریق تخمیر کربوهیدرات‌های پیچیده غیرقابل هضم و تولید متابولیت درصد‌های میکروبی بنام اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs: Short Chain Fatty Acids) است. همچنین میکروبیوتا در تولید ویتامین K، ویتامین‌های گروه B،  $H_2$ ،  $CO_2$ ، گاز متان و تبدیل اوره به آمونیاک دخیل می‌باشد. علاوه بر موارد ذکر شده در تعدیل گردش روده‌ای - کبدی ترکیبات سم‌زدایی شده توسط کبد و دفع آن‌ها به درون صفرا نیز دخیل می‌باشد (19). میکروارگانیسم‌های همزیست نیز اثرات محافظتی بر روی میزبان را از طریق ترشح و تولید اجزای میکروبی نشان داده‌اند. این اجزا تولید لیپوپلی‌ساکارید و پپتیدوگلیکان که برای میزبان مضر هستند را مهار می‌کنند. میکروبیوتای روده، رشد انتروسیت‌ها را

تحریک کرده و به پیشرفت سیستم ایمنی کمک می‌کند. گزارش شده است که باکتری‌های روده‌ای می‌توانند با ارسال سیگنال در توسعه سلول‌های T کمکی (T helper cell: Th) و سلول‌های Th1 و Th2 و سلول‌های Th17 نقش داشته باشند (20).

ترکیب میکروبیوتای روده در بیماران مبتلا به PCOS با وجود تحقیقات گسترده در دنیا بر روی این بیماری، همچنان اتیولوژی آن ناشناخته است. از طرفی فلور روده که یک اندام میکروبی ضروری برای بدن انسان می‌باشد، نقش مهمی در حفظ و نگهداری سلامتی انسان دارد. همانند بسیاری از بیماری‌ها مشخص نیست که آیا بر هم خوردن تعادل میکروبیوتای روده یا دیس‌بیوزیس باعث سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود؟ یا خود بیماری باعث دیس‌بیوزیس میکروبیوتای روده می‌شود؟ چندین مطالعه در مدل‌های حیوانی و انسانی مبتلا به PCOS نشان داده‌اند که دیس‌بیوزیس میکروبیوتای روده، ممکن است به بیماری PCOS منتهی شود. همچنین این دیس‌بیوزیس می‌تواند منجر به تغییراتی در عملکرد روده، تغییر در سطح انسولین، تحمل گلوکز، تغییر در هورمون‌های آندروژن و تشدید علائم بیماری شود. این تغییرات می‌تواند با کاهش در تنوع  $\alpha$  (آلفا) و  $\beta$  (بتا)، همچنین تغییرات در فراوانی نسبی انواع خاصی از باکتری‌های روده با علائم بالینی PCOS همراه باشند (۲۱، ۲۲). تعادل میکروبیوتای روده نقش مهمی در حفظ عملکرد دستگاه گوارش و مغز با مکانیسم‌های مختلفی از جمله مسیرهای نورونی، هورمونی و ایمنی و اثر محافظتی برای میزبان دارند. اما به هم خوردن توازن این میکروارگانیسم‌ها با بروز بسیاری از بیماری‌ها همراه است (23).

Yun C و همکارانش موش‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را با موش‌های سالم مقایسه کردند و مشاهده نمودند، *Bacteroides vulgatus* در میکروبیوتای روده‌ی موش‌های بیمار به‌طور قابل توجهی افزایش یافته

است. آن‌ها در گزارشی بیان کردند که اختلال در عملکرد تخمدان، مقاومت به انسولین، تغییر در متابولیسم اسید صفراوی و کاهش ترشح اینترلوکین-22، که از مهم‌ترین مسیرهای هورمونی و متابولیکی هستند، در موش‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تحت تأثیر میکروبیوتای روده بوده و نسبت به موش‌های سالم تغییر یافته است (24). Torres و همکارانش نمونه مدفوع 73 زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را مورد ارزیابی قرار دادند. نمونه‌های آن‌ها با نمونه 48 زن غیر مبتلا و 42 زنی که PCOS داشتند، ولی سایر ویژگی‌های سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را نداشتند، مقایسه شد. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که زنان مبتلا به PCOS، کم‌ترین تنوع در باکتری‌های روده را دارند، که به نظر می‌رسد با سطوح افزایش یافته تستوسترون مرتبط باشد و زنان سالم تنوع بیش‌تری در باکتری‌های روده دارند. *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides coprophilus*, *Blautia spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*، زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان سالم افزایش یافت. با توجه به نتایج حاصل از مطالعه Torres و همکاران به‌نظر می‌رسد که تستوسترون و سایر هورمون‌های آندروژن ممکن است موجب شکل‌گیری میکروبیوم روده شوند و این تغییرات احتمالاً بر پیشرفت سندرم و کیفیت زندگی زنان اثرگذار باشد (22).

Zhang و همکارانش 38 زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را با 26 زن سالم به عنوان کنترل مقایسه کردند. نتایج حاصل از مطالعه آن‌ها نشان‌دهنده افزایش فراوانی باکتری‌های *Parabacteroides*, *Escherichia*, *Lactobacill*, *Oscillibacter*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium* و *Clostridium* و کاهش فراوانی *Shigella* (مخصوصاً *Faecalibacterium prausnitzii*) *Blautia* و *Bifidobacterium* در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با زنان سالم بود. کاهش این باکتری‌ها احتمالاً منجر به تغییراتی در تولید اسیدهای چرب آزاد با زنجیره کوتاه یا SCFAها

می توان استنباط کرد که میکروبیوتای روده ممکن است در بروز و پیشرفت بیماری سندروم تخمدان پلی کیستیک دخیل باشد که این یافته خود می تواند یک استراتژی درمانی جدید برای تشخیص و درمان بالینی در PCOS ارائه دهد. البته مکانیسم های دقیق میکروبیوتای روده در بروز سندرم تخمدان پلی کیستیک باید با تحقیقات و شواهد بیش تری دنبال شوند.

مکانیسم های واسطه ای بین سندرم تخمدان پلی کیستیک و میکروبیوتای روده

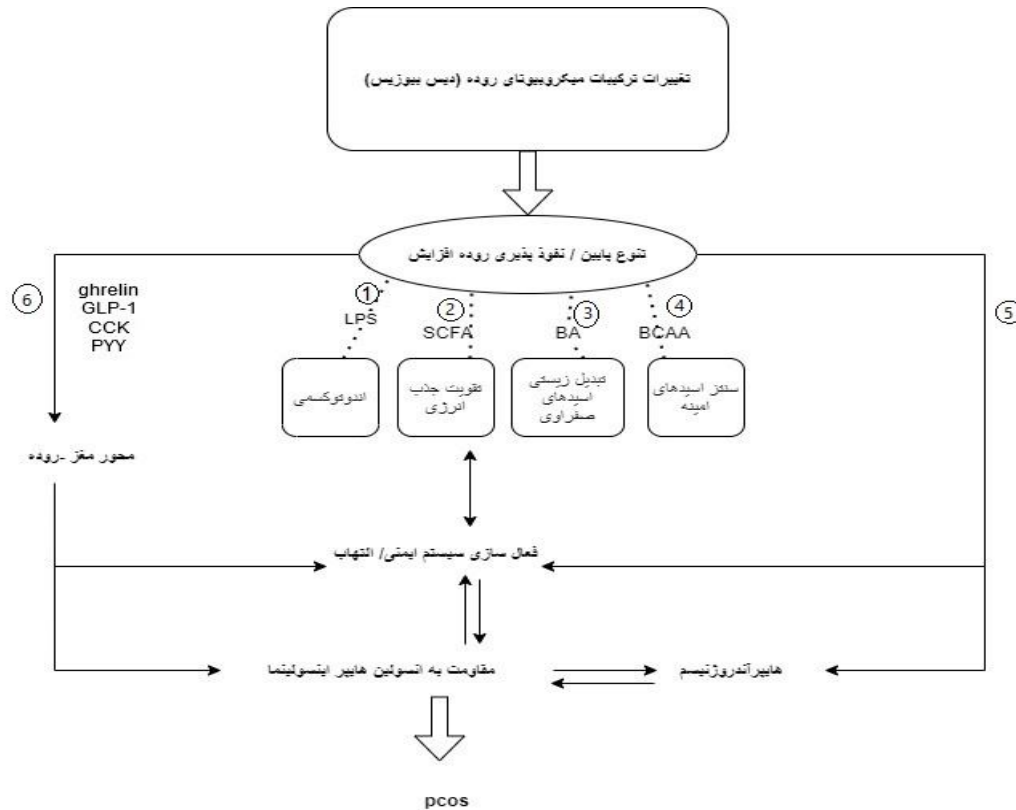
چند مکانیسم احتمالی بیانگر نقش تغییرات میکروبیوتای روده در بیماریزایی سندرم تخمدان پلی کیستیک، توضیح داده شده و خلاصه این مکانیسم ها در تصویر شماره 1 آورده شده است.

1- عدم تعادل در ترکیب میکروبیوتای روده (gut dysbiosis) اختلال در میکروبیوتای روده به دو طریق می تواند سبب اندوتوکسمی و التهاب شود. ابتدا از طریق بهم خوردن تعادل میکروبیوتای روده، که منجر به اختلال در عملکرد سد مخاطی روده می شود. سلول های روده ای از طریق بیان پروتئین های مانند زونولین اوکلودنس (ZO-1)، اوکلودین (OC) و کالپروتکتین (Zonula Occludens-1, Occludin, calprotectin) می توانند اتصالات محکم و قدرتمندی به یکدیگر داشته باشند و فرآورده های میکروبی دیگری نمی توانند از لایه لای اتصالات به لایه های زیرین که لامینا پروپریا می باشد و محل قرار گیری سلول های ایمنی است، نفوذ کنند (29). اما اگر این پروتئین ها به خوبی بیان نشوند، به واسطه عوامل مختلفی از جمله شرایط پاتولوژیک مانند استرس اکسیداتیو یا عوامل التهابی Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) و Tumor necrosis factor-gamma (TNF- $\gamma$ )، منجر به تجزیه اتصالات محکم و افزایش نفوذ پذیری روده و آسیب به سد مخاطی روده می شود. در نتیجه LPS یا

می شود و بر روی یکپارچگی روده تأثیر می گذارد و در نهایت منجر به نفوذ پذیری روده و التهاب، مقاومت به انسولین و چاقی و اختلالات قاعدگی می شود (25). Zeng و همکارانش 9 زن مبتلا به PCOS با مقاومت به انسولین (چاق) و 8 زن مبتلا به PCOS (غیر چاق) را با 8 زن سالم مقایسه کردند و متوجه شدند، تنوع آلفا در بیماران PCOS چاق در مقایسه با افراد سالم کاهش یافته است. آن ها به تأثیر متقابل میکروبیوتای روده و هورمون های جنسی بر هم اشاره کردند. بدین معنا که هورمون های جنسی ممکن است بتوانند تنوع میکروبی را اصلاح کنند. *Bacteroides* و *Prevotellaceae* در بیماران PCOS چاق و PCOS غیر چاق در مقایسه با افراد سالم افزایش یافته است. همچنین بیماران PCOS چاق در مقایسه با گروه PCOS غیر چاق در فراوانی گونه های *Ruminococcaceae* و *Lachnospiraceae* تفاوت معنی داری نشان داده اند (26).

Kelley و همکارانش ابتدا برای تایید تغییرات در فلور روده در مدل های موش سندرم تخمدان پلی کیستیک از داروهای مهار کننده آروماتاز مانند لتروزول به عنوان داروی مناسبی برای القای تخمک گذاری استفاده کردند. در طول ساخت یک مدل موشی با PCOS القا شده با لتروزول، گونه های میکروبی روده و تکامل نژادی آن ها یا فیلوژنتیک (Phylogenetic) میکروبیوم روده، کاهش یافت. عمدتاً *Bacteroides* کاهش یافته و *Firmicutes* افزایش یافته است. افزایش در *Firmicutes* احتمالاً با چاقی و دیابت نوع 2 و سندرم متابولیک مرتبط است. *Erysipelotrichaceae*، *Lachnospiraceae*، *Ruminococcus*، *Blautia*، *Allobaculum*، *Ruminococcaceae* و *Rikenellaceae* افزایش یافته، 1 و S24-7 در خانواده *Alistipes* کاهش یافته است (27).

Lindheim و همکارانش 24 زن مبتلا به PCOS را با 19 زن سالم مقایسه کردند و دریافتند که فراوانی نسبی *Bacteroidetes* S24-7 و *28 ML615J Tenericutes* در بیماران PCOS کم تر بود (28). از آزمایش های فوق



تصویر شماره 1: مکانیسم های احتمالی نشان دهنده نقش میکروبیوتای روده در پاتوژنز سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) می باشد.

سطح تستوسترون و تولید بیش از حد آندروژن توسط تخمدانها می شود (31). مقادیر بالای انسولین و فعالیت گیرنده فاکتور رشد شبه انسولین-1 (Insulin-like growth factor-1:IGF-1) از رشد طبیعی فولیکول جلوگیری می کند. سپس فولیکولهای کوچک به صورت کیستهایی در تخمدان ایجاد می شوند و باعث بی نظمی قاعدگی در تخمدانها می شوند. پس سه ویژگی کلاسیک این بیماری که شامل اختلال قاعدگی / تخمک گذاری، افزایش هورمونهای آندروژن و تخمدان پلی کیستیک می باشد، رخ می دهد (32).

2- مسیر متابولیسم اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFA) میکروبیوتای روده با تجزیه مواد آلی، SCFAها را تولید می کند. مهم ترین آنها استات، پروپونات و بوتیرات می باشد (33). مطالعات نشان می دهند که اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه می توانند با کاهش

اندوتوکسین با تحریک گیرنده های Toll-like receptor 4 (TLR4) توسط فلور روده از طریق شیلومیکرونها از وسط سلولها عبور کرده و به لایه های زیرین رفته و وارد جریان خون می شوند و منجر به ایجاد سندرم نشتی روده، فعال شدن سیستم ایمنی و التهاب مزمن می شود. اندوتوکسمی و ورود مستقیم LPS، از طریق تولید متابولیت های مضر، در ایجاد بیماری های مختلفی نقش دارد، یکی از این متابولیت های مضر که حاصل از میکروبیوتای روده است، تری متیل آمین ان اکساید (Trimethyl amine N-oxide:TMAO) می باشد. در واقع اندوتوکسمی، در پاتوژنز سندرم تخمدان پلی کیستیک با شروع فعالیت التهابی نقش دارد (30). التهاب مزمن در بسیاری از بیماران مبتلا به PCOS، منجر به مقاومت به انسولین می شود. مقاومت به انسولین در این بیماران به دلیل افزایش سطح سیتوکین هایی مانند TNF-a و Interleukin6 (IL-6) می باشد. همچنین باعث افزایش

pH روده، باعث ممانعت از رشد میکروارگانیسم‌های بیماریزا، افزایش عملکرد دفاعی روده، افزایش جذب برخی از مواد مغذی شوند. همچنین در محافظت و درمان بیماری‌های روده‌ای، التهابی، متابولیکی و سرطان‌ها نقش مهمی دارند.

بوتیرات، به عنوان یک منبع انرژی برای سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای عمل می‌کند، دارای اثرات ضدالتهابی می‌باشد و با افزایش آپوپتوز سلول‌های سرطانی روده بزرگ، نقش ضد سرطانی دارد. پروبیونات، نقش مهمی در گلوکونوژنز دارد، در حالی که استات در متابولیسم کلسترول و لیپوژنز نقش دارد (34). مطالعات نشان می‌دهد، بوتیرات به همراه پروبیونات در کاهش تمایز سلول‌های T تنظیمی (T-regulatory cell) موثر می‌باشد که این عملکرد می‌تواند باعث کاهش التهاب شود (35). *Firmicute* ها و *Bacteroides* ها به طور عمده به ترتیب بوتیرات و استات تولید می‌کنند (36). Den Besten و همکارانش متوجه شدند، SCFA می‌تواند گیرنده فعال کننده تکثیر پراکسی زوم نوع گاما (Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ : PPAR- $\gamma$ ) در کبد و عضله را فعال کند. بدین ترتیب، میزان جذب گلوکز و اکسیداسیون اسیدهای چرب را تنظیم می‌کند (37). گیرنده PPAR- $\gamma$ ، علاوه بر داشتن اثرات مفید در مسیرهای متابولیسمی متعدد، از جمله متابولیسم لیپید، می‌تواند در تنظیم پاسخ‌های التهابی نیز تاثیرگذار باشد (38). اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، مولکول‌های سیگنالی مهمی دارند که مستقیماً پروتئین G متصل به رسپتور (G-protein-coupled receptor)، 41 (GPR41) و 43 (GPR43) را فعال می‌کنند و باعث افزایش دفاع روده می‌شود (39). این یافته‌ها حاکی از آن است که SCFA بر روی عملکرد سلول‌های بتا پانکراس اثر گذاشته و از طریق گیرنده‌های GPR41 و GPR43 باعث کاهش مقاومت به انسولین می‌شود، بنابراین متابولیسم PCOS را بهبود می‌بخشد (40).

### 3- مسیر اسیدهای صفراوی

اسیدهای صفراوی که از شکستن فیبر غذایی توسط میکروبیوم، حاصل می‌شوند، چربی‌ها را امولسیون کرده و باعث هضم و جذب مواد محلول در چربی در دستگاه گوارش می‌شوند. این اسیدها از طریق تعامل با سلول‌های ایمنی در روده، اثر تعدیل‌کننده‌ای بر سیستم ایمنی بدن می‌گذارند. میکروبیوتای روده از طریق گیرنده Farnesoid X receptor (FXR) و گیرنده ویتامین D (VDR) و گیرنده پروتئین G- همراه با اسید صفراوی (Takeda G protein-coupled receptor 5:TGR5) در سنتز، متابولیسم و بازجذب اسیدهای صفراوی شرکت می‌کنند (41). گیرنده FXR در هیپاتوسیت‌ها سبب بیان آنزیم  $\alpha$ -7-هیدروکسیلاز می‌شوند و کلسترول بیش تری را به اسیدهای صفراوی تبدیل می‌کنند. اگر این آنزیم مهار شود، کلسترول جمع می‌شود و تولید اسیدهای صفراوی کاهش می‌یابد و باعث کبد چرب می‌گردد (42). در اغلب زنان مبتلا به PCOS متابولیسم لیپیدها غیرطبیعی است و عمدتاً منجر به افزایش سطح تری گلیسیرید و کلسترول، لیپوپروتئین با چگالی کم (Low Density Lipoprotein :LDL) و لیپاز حساس به هورمون (Hormone sensitive lipase :HSL) می‌شود. اسیدهای صفراوی، زمانی ظاهر می‌شوند که غلظت HDL و آپولیپوپروتئین A1 (Apo A 1) کاهش یافته باشد (43). مطالعات نشان داده که متابولیسم اسیدهای صفراوی، یکی از اصلی‌ترین مسیرهای متابولیک تحت تأثیر میکروبیوتای روده در بیماران مبتلا به PCOS است. اسیدهای صفراوی در تنظیم و ترشح IL-22 نقش دارند. بنابراین بر عملکرد تخمدان و حساسیت به انسولین در بیماران PCOS موثر می‌باشند. به عنوان یک فاکتور محیطی داخلی، میکروفلورا روده با میزان تعامل می‌کند و ممکن است از چندین روش بر ترشح انسولین تأثیر بگذارد، بنابراین در بروز و پیشرفت پاتوفیزیولوژیک فرآیندهای PCOS شرکت می‌کنند (44).



## 4- سنتز اسیدهای آمینه شاخه دار (BCAA)

آمینو اسیدهای شاخه دار شامل لوسین، ایزولوسین و والین، جزء اسیدهای آمینه ضروری در بدن هستند و باید از طریق غذا به بدن وارد شوند. این سه اسید آمینه در غذاهای پروتئینی مانند شیر، گوشت و تخم مرغ به وفور یافت می‌شوند. البته این اسیدهای آمینه به صورت مکمل نیز به ورزشکاران تجویز می‌شود، بخصوص لوسین که تنظیم کننده متابولیسم پروتئین ها می‌باشد و به عنوان پیش ساز کلیدی تولید گلوتامین و آلانین عمل می‌کند. این آمینو اسید شاخه دار از انتقال پیام اشتباه در سلول‌های عصبی جلوگیری می‌کند و برخی تحقیقات نشان داده است که باعث بهبود عملکرد مغزی می‌گردد (45).

3- هیدروکسی ایزوتیرات یک کاتابولیت از والین است که باعث تحریک جذب اسیدهای چرب در بافت عضلانی شده و منجر به تجمع چربی و مقاومت به انسولین می‌شود (46). Pedersen و همکارانش به رابطه بین متابولیسم میکروبیوتای روده و Branched-Chain Amino Acid (BCAA) پی بردند. مشخص شده است که نوعی *Prevotella* در دستگاه گوارش انسان وجود دارد که در سنتز BCAA نقش دارد. در یک مطالعه حیوانی، موش‌هایی که از رژیم غذایی پر چرب استفاده کردند و بعد از دو هفته سطح بالاتری از BCAA در خون آن‌ها دیده شده، بعد از سه هفته سطوح مختلف مقاومت به انسولین در آن‌ها مشاهده شد. این مدل حیوانی دقیقاً حالت متابولیک بیماران PCOS را شبیه‌سازی می‌کند (47). در مطالعات مشاهده شده که سطوح بالای BCAA، میزان سقط جنین و باردای نامطلوب را افزایش می‌دهند. کمبود این سه اسید آمینه می‌تواند بر روی سیستم‌های عصبی، تولید مثل، سیستم ایمنی و دستگاه گوارش تأثیرات منفی بگذارد. AA با تریپتوفان برای ورود به مغز رقابت می‌کند. مکانیسم پیشنهادی اختلال متابولیک ناشی از این اسیدهای آمینه، ممکن است باعث تشدید مقاومت به انسولین، با تغییر متابولیسم گلوکز یا القا التهاب

گردد که منجر به سقط جنین در بیماران PCOS می‌شود (48). در حال حاضر مطالعات کمی در مورد رابطه بین میکروبیوم روده و BCAA در بیماران PCOS، وجود دارد و نیاز به مطالعات بیش تری می‌باشد.

## 5- مسیر کولین

بیماران PCOS نه تنها مستعد بیماری دیابت و چاقی هستند، بلکه خطر بیماری قلبی نیز در آن‌ها بالاتر است. کولین یک ماده مغذی لازم برای بدن انسان است و عمدتاً از طریق مصرف گوشت قرمز و تخم مرغ به دست می‌آید. به هم خوردن تعادل میکروبیوتای روده، از طریق تولید متابولیت‌های مضر، باعث ایجاد بیماری‌های مختلف می‌شود (49). کولین موجود در غذا ابتدا به تری متیل آمین (TMA) توسط میکروبیوتای روده تخمیر می‌شود. سپس توسط فلاوین منواکسیژناز در کبد، به TMAO تبدیل می‌شود. یکی از متابولیت‌های مضر حاصل از میکروبیوتای روده، TMAO است که در تنظیم کلسترول و متابولیسم، مقاومت به انسولین، تجمع پلاکت‌ها و واکنش‌های التهابی نقش دارد. افزایش باکتری‌های تولیدکننده TMA در روده می‌تواند به سطح بالای تری متیل آمین اکسید شده منتهی شود. بیماران مبتلا به PCOS اغلب با افزایش چربی خون و مقاومت به انسولین روبرو می‌شوند که می‌تواند به اندوتلیال عروقی آسیب برساند و باعث القای ترومبوز شود. این ناهنجاری‌های متابولیکی خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی را افزایش می‌دهد. با این حال مکانیسم اصلی منجر به این وضعیت پاتولوژیک هنوز مورد کاوش قرار نگرفته است. اگر چه این مکانیسم در بروز بیماری‌های قلبی - عروقی نقش دارد، اما عوارض آن‌ها در بیماران PCOS برای تأیید کامل به شواهد بیش تری نیاز دارد (50).

## 6- محور مغز - روده

مکانیسم دیگر در پاتوژنز PCOS، این است که میکروبیوتای روده و متابولیت‌های آن‌ها، با تحریک

مورد توجه قرار می‌گیرد (53). نوع خاصی از سلول‌های غدد درون ریز روده، سلول‌های انتروکرومافین است، که منبع عمده انتقال‌دهنده عصبی سروتونین یا هیدروکسی تریپتامین (HT-5) می‌باشند و 95 درصد از سروتونین بدن، در روده تولید می‌شود. عدم تعادل میکروبیوتای روده، باعث تغییر در ترشح سروتونین می‌شود و بر رشد و توسعه مغز، پاسخ به استرس و فعالیت‌های عاطفی مانند اضطراب و افسردگی توسط پاراکرین تاثیر می‌گذارد. آزمایشات حیوانات نشان داده است، موش‌های مبتلا به PCOS دارای سطح سروتونین، نوراپی نفرین و دوپامین بسیار پایین‌تری در مقایسه با موش‌های سالم می‌باشند (54). مطالعات بیش‌تری برای درک ارتباط بالقوه بین میکروبیوتای روده و پیتیدهای مغز - روده در توسعه و پیشرفت بیماری PCOS لازم است. میکروبیوتای روده می‌تواند با تأثیر بر لیپوپلی ساکارید (LPS) و گیرنده CD14 آن (LPS-CD14) باعث مقاومت به انسولین شود.

SCFA ها از یکپارچگی سد روده محافظت می‌کند، و بر روی سلول‌های بتا اثر گذاشته و ترشح انسولین را تقویت می‌کنند، بنابراین سوخت و ساز بدن را بهبود می‌بخشند.

اسیدهای صفرای (BAS) مولکول‌های سیگنالینگ هستند که متابولیسم گلوکز را تنظیم می‌کنند و باعث افزایش حساسیت به انسولین می‌شوند.

اختلال متابولیکی اسیدهای آمینه، ممکن است باعث تشدید مقاومت به انسولین شود، تغییر در متابولیسم گلوکز یا التهاب ایجاد می‌کند.

یک چرخه معیوب و نادرست بین هایپراندرژیسم و مقاومت به انسولین در PCOS در جریان است، بنابراین باعث ترویج علائم و پیشرفت بیماری تخمدان پلی کیستیک می‌شوند.

میکروبیوتای روده و متابولیت‌های آن با تحریک ترشح مغز - روده باعث مقاومت به انسولین و

ترشح پیتیدهای محور روده - مغز و تنظیم آن‌ها و فعال‌سازی مسیر التهاب نقش دارند. محور مغز و روده دارای یک ارتباط دو طرفه و از سه مسیر عمل می‌کنند. میکروبیوتای روده‌ای به واسطه تاثیر بر سلول‌های اندوکراین و سیگنال‌دهی هورمونی و تولید متابولیت‌های میکروبی مختلف و نوروپیتیدهای باکتریایی و فعال‌سازی اعصاب واگ، می‌تواند به مغز پیام مخابره کند. مغز هم می‌تواند توسط روده و نوروترانسمیترها و سیستم‌های پاسخ استرس و تحرک و عملکرد سدهای موکوسی به میکروبیوتای روده‌ای، پیام بفرستد. اعصاب واگ می‌تواند 80 درصد سیگنال‌ها را از روده به مغز ارسال کند و مغز می‌تواند 20 درصد پیام ارسال کند. پس شرایط سلامت و بیماری انسان توسط مسیرهای عصبی، هورمونی و متابولیت‌ها و ایمونولوژیک کنترل می‌گردد (51). هموستازی باکتری‌های روده و افزایش SCFA ها، باعث تعدیل ترشح هورمون‌های گوارشی توسط سلول‌های L-اندوکرینی دستگاه گوارش می‌گردند. افزایش هورمون‌های سیری (GLP-1, PYY, GLP-2)<sup>1</sup> و کاهش ترشح هورمون گرسنگی یا گرلین (Ghrelin) با کاهش بروز چاقی همراه است. PYY یا پیتید YY با کاهش اشتها و کاهش ترشح گرلین و GLP-1، با دخالت در مهار دریافت غذا، به تاخیر انداختن تخلیه معده، تنظیم وزن، تحریک ترشح انسولین و هموستاز گلوکز، دریافت و مصرف انرژی را کاهش داده و از افزایش وزن و توده چربی جلوگیری می‌کند. کاهش گرلین نیز با کاهش اشتها همراه است. استفاده از متفورمین در درمان PCOS، با افزایش سطح گرلین، PYY، GLP-1 و GLP-2 همراه بوده است (52). بنابراین برخی از واسطه‌های محور روده - مغز مانند سروتونین، گرلین و PYY در تنظیم اشتها، هموستازی انرژی و حتی هورمون‌ها و تاثیرات روان درمانی در زنان مبتلا به PCOS موثر می‌باشند. از این‌گونه مطالعات، با محور روده - مغز در آینده بسیار

1. Glucagon-like peptide-1, Peptide YY, Glucagon-like peptide-2

هایپرینسولینمی می‌شود. پپتیدها، باعث تنظیم یا فعال سازی مسیر التهاب، مسیرهای لیپوپولی ساکارید LPS و اسیدهای چرب زنجیر کوتاه SCFA و اسید آمینه‌های شاخه‌دار BCAA و اسیدهای صفرای BA می‌شوند.

#### درمان کلاسیک سندرم تخمدان پلی کیستیک

در حال حاضر به دلیل مشخص نبودن علت PCOS، درمان این بیماری، دشوار است. معمولاً براساس علائم بالینی، سن و خواسته‌های بیمار، درمان بیماری در افراد مختلف تعیین می‌گردد. رویکردهای درمانی شامل درمان ضد آندروژن و درمان حساس کننده انسولین یا درمان القایی تخمک گذاری برای بهبود علائم بالینی و باروری می‌باشد. در حال حاضر، هیچ برنامه‌ی درمانی با هدف تنظیم میکروبیوتای روده، وجود ندارد، اگرچه ممکن است تنظیم میکروبیوتای روده، یک روش موثر برای درمان PCOS در آینده باشد. ما در مطالعه حاضر گزینه‌های بالقوه درمانی برای PCOS، مبتنی بر تعدیل میکروبیوتای روده، با هدف ارائه ایده‌های جدید برای این بیماری را خلاصه کرده‌ایم.

#### 1- اصلاح سبک زندگی 2- پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT)

مهم‌ترین و اولین درمان PCOS اصلاح شیوه زندگی، یعنی داشتن خواب کافی، تغذیه مناسب، ورزش منظم و دوره‌ای، کاهش استرس، کاهش وزن در افراد چاق و مصرف داروهای هورمونی به صورت دوره‌ای در افراد مبتلا می‌باشد. این موارد می‌توانند با تاثیر بر فعالیت میکروبیوتای روده، متابولیسم میزبان را تنظیم کنند. تغییرات در رژیم غذایی، می‌تواند به سرعت فراوانی نسبی گونه‌ها را در میکروبیوتای روده، تغییر دهد (55). یک رژیم غذایی پرچرب و پرقلند می‌تواند باعث اختلال در میکروبیوتای روده، در نتیجه افزایش نفوذپذیری روده، اندوتوکسمی و اختلالات تخمک گذاری شود (56). مطالعات تایید کرده‌اند که

کنترل دقیق رژیم غذایی و مصرف مواد غذایی با شاخص گلیسمی پایین، می‌تواند تخمک گذاری و چرخه قاعدگی در بیماران PCOS را منظم کند و شاخص متابولیک را متعادل سازند (57). همچنین در مطالعاتی نشان داده شده که ورزش منظم، در بهبود عملکرد هورمون‌های FSH، SHBG و کاهش هورمون آندروژن در بیماران تخمدان پلی کیستیک موثر بوده است (58). با مقایسه ترکیب میکروبیوتای روده در ورزشکاران بیان شد که ورزش می‌تواند تنوع میکروبیوتای روده را افزایش دهد (59). کاهش وزن با افزایش هورمون SHBG، حساسیت به انسولین، کاهش غلظت تستوسترون و نرمال سازی عملکرد تخمدان همراه بود (60). از جمله داروهایی که برای درمان این اختلال استفاده می‌شود، می‌توان به کلومیفن سترات اشاره کرد که به عنوان نخستین خط درمانی برای القا تخمک گذاری در زنان مبتلا به این سندرم به کار می‌رود. داروی مصرفی دیگر متفورمین می‌باشد که از طریق ایجاد حساسیت به انسولین عمل می‌کند. یکی از داروهایی که امروزه تجویز می‌شود، N استیل سیستین است که به صورت کوتاه مدت، بسیار کمک کننده است (61).

انتقال میکروبیوتای مدفوع فرد اهدا کننده سالم به مجرای گوارشی بیمار یکی از جدیدترین گزینه‌های درمانی می‌باشد که باعث تنظیم توازن جمعیت میکروبیوتای روده و بهبود عملکرد آن و حتی التهاب روده می‌شود (62). مطالعات نشان می‌دهد که تغییر در میکروبیوتای روده در روده بزرگ، می‌تواند منجر به عفونت کلاستریدیوم دیفیسیل (CDI) شود. Fecal microbiota transplantation (FMT) به عنوان گزینه درمانی، برای CDI مطرح است و پیشنهاد شده است که اثر این روش، در درمان CDI بیش از 90 درصد است و عوارض جانبی کمی برای آن گزارش شده است (63). FMT همچنین می‌تواند برای درمان

بیماری التهابی روده، یبوست مزمن و برخی از بیماری‌های غیرگوارشی استفاده شود (64). از FMT در مدل‌های موش PCOS برای معالجه استفاده شده، پس از 36 روز، گروه موش‌های PCOS درمان شده با FMT، در مقایسه با گروه درمان نشده و کنترل، تغییرات قابل توجهی از جمله کاهش قابل توجه در سطح آندروژن، افزایش استرادیول و استرون را نشان دادند. این تغییرات موجب عادی‌سازی فعالیت تخمدان می‌شود. همچنین در متابولیسم اسید صفرای و کاهش ترشح اینترلوکین 22 و ناباروری نیز تغییر مشاهده شد (65). بنابراین، FMT ممکن است یک رویکرد درمانی جدید برای PCOS، در آینده باشد. اما مطالعه‌ی پیش‌تری مورد نیاز است. با درک نقش میکروبیوتای روده در پاتوژنز PCOS، شاید استفاده از عوامل مداخله‌گر، در اصلاح میکروبیوتا و درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک موثر واقع شود.

### 3- اثرات درمانی پروبیوتیک‌ها

پروبیوتیک‌ها توسط سازمان غذا و کشاورزی سازمان ملل متحد (FAO) و سازمان بهداشت جهانی (WHO) این‌گونه تعریف شده است: "میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که مصرف کافی آن‌ها سبب نمایان شدن اثرات سلامت بخش در بدن میزبان می‌شود (66)". پروبیوتیک‌هایی که بعنوان مکمل دارویی مطرح هستند شامل *Lactobacillus*، *Bifidobacterium* و همچنین سایر باکتری‌های اسیدلاکتیک می‌باشند. مطالعات نشان داده‌اند که *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 می‌تواند به میزان قابل توجهی مقاومت به انسولین را بهبود بخشد، سیری را افزایش دهد، باعث افزایش گلوکونوزنز روده و کاهش تجمع چربی شود (67). پروبیوتیک‌ها از جمله مهم‌ترین عوامل تعدیل‌کننده میکروبیوتای روده به شمار می‌روند. در مطالعه‌ای گروه مصرف‌کننده دارو و گروه مصرف‌کننده‌ی مکمل‌های پروبیوتیک با هم مقایسه شدند. به گروه مصرف‌کننده مکمل پروبیوتیکی، *Lactobacillus acidophilus*،

*Bifidobacterium bifidum*، *Lactobacillus casei* هر کدام به میزان  $(2 \times 10^9 \text{ CFU/g})$  داده شد. نتایج نشان دهنده افزایش قابل توجه سطح سرمی SHBG، کاهش سطح سرمی تستوسترون تام و بهبود حالت‌های التهابی مزمن بود. همچنین کاهش سطح سرمی پپتید C واکنشی با حساسیت بالا (hs-CRP) و غلظت مالون دی آلدئید (MDA) نیز مشاهده گردید. عارضه جانبی در ارتباط با مصرف این پروبیوتیک‌ها گزارش نشد (68). پس پروبیوتیک‌ها می‌توانند کلسترول کل، تری‌گلیسیریدها و سطح LDL، را کاهش دهند. همچنین با افزایش HDL می‌توانند خطر بیماری قلبی عروقی را در طولانی مدت در بیماران PCOS کاهش دهند. اما همچنان محدودیت در مطالعات فعلی در مورد مکمل‌های پروبیوتیک‌ها وجود دارد، از جمله این واقعیت که پروبیوتیک‌های مورد استفاده در هر مطالعه، به‌طور گسترده‌ای متفاوت بوده و از دوزهای استاندارد استفاده نشده است، این‌ها نکاتی هستند، که باید در مطالعات آینده به آن‌ها پرداخته شود.

### 4- اثرات درمانی پری بیوتیک‌ها

پری بیوتیک‌ها ترکیباتی در مواد غذایی هستند که به صورت انتخابی تخمیر می‌شوند و باعث رشد یا فعالیت میکروارگانیسم‌های مفیدی مانند باکتری‌ها و قارچ‌ها می‌شوند. از این رو سطح سلامتی میزبان را ارتقا می‌دهد (69). تعداد زیادی از مطالعات اثرات پری بیوتیک را بر روی بیماری‌های مختلف متابولیکی بررسی کرده‌اند. برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که پری بیوتیک‌ها می‌تواند باعث افزایش تخمیر میکروبی، کاهش اشتها و کاهش مصرف گلوکز پلازما بعد از مصرف غذا شوند (70). Urias-Silvas و همکارانش دریافت، که افزودن پری بیوتیک‌ها، مقدار *Bifidobacterium* را افزایش می‌دهد و باعث ترشح GLP-1 توسط سلول‌های L روده بزرگ می‌شود و در نتیجه مقاومت به انسولین را بهبود می‌بخشد (71). از جمله پری بیوتیک‌ها می‌توان به فاکتواولیگوساکارید، گالاکتواولیگوساکارید، لاکتولاز

مدرن نشان داده است که داروهای کلاسیک چینی حاوی مواد زیادی از جمله پلی فنل ها، آلکالوئیدها و پلی ساکاریدها هستند، که می توانند اختلالات میکروبیوتای روده را بهبود بخشیده و اثرات درمانی بر روی PCOS داشته باشند. کوئرستین (Quercetin)، یک پلی فنول است که در بیش تر میوه ها و سبزیجات، برگ ها و دانه ها یافت می شود و باعث تعدیل دیس بیوزیس روده ای در مدل های موش چاق (با رژیم غذایی پرچرب) شده است. آن ها باعث مهار رشد باکتری های مرتبط با چاقی مانند *Veillonella*، *Erysipelotrichaceae*، *Bacillus* و *Eubacterium cylindroides* می شوند (76). بایکالین (Baicalin) می تواند باعث کاهش التهاب متابولیکی به وسیله پایین آوردن نسبت باکتری های گرم منفی به گرم مثبت در روده، محدود کردن ورود LPS به خون و کاهش میزان ترشح آن شود (77). پیشنهاد شده است که از بربرین (Berberine) می توان برای درمان چاقی، مقاومت به انسولین و سایر ناهنجاری های متابولیکی با بهبود میکروبیوتای روده استفاده کرد. تصور می شود که یکی از مکانیسم های بربرین در درمان PCOS توانایی تنظیم میکروبیوتای روده می باشد (78). در کشور ایران درمان این اختلال بیش تر حول مدیریت مشکلاتی مثل نازایی، هیرسوتیسم (رویش زیاد موهای زائد)، آکنه و چاقی و اختلال پریود است. مثلا برای تنظیم تخمک گذاری استفاده از داروهای کلومیفن، متفورمین، گنادوتروپین و غیره توصیه می گردد.

#### 6- اثرات دارمانی اینوزیتول

اینوزیتول یک مولکول کوچک است که از نظر ساختاری شبیه گلوکز است و در سیگنالینگ سلولی نقش دارد. گاهی به آن ویتامین B8 نیز گفته می شود، ولی به هیچ وجه یک ویتامین نیست بلکه نوعی قند با چندین کارکرد مهم است. تحقیقات نشان می دهد که مصرف اینوزیتول به صورت مکمل، مزایای زیادی برای سلامتی دارد. علاوه بر این نشان داده شده است که

واینولین اشاره کرد. اینولین یک پری بیوتیک استخراج شده از ریشه های کاسنی می باشد که می تواند میکرواکولوژی روده و عملکردهای فیزیولوژیکی آن را بهبود بخشد. نشان داده شده است که اینولین باعث افزایش سطح سرمی GLP-1، کاهش سطح مارکرهای التهابی مانند اینترلوکین-6، افزایش *Bifidobacteria* و کاهش *Helicobacter* در پروفایل میکروبیوتای روده و نرمال سازی فعالیت روده در موش های دیابتی گردیده است. همین امر محققان را به سمت کشف اثر درمانی پری بیوتیک سوق داده است (72).

#### 5- اثرات درمانی سین بیوتیک ها

سین بیوتیک به عنوان غذا یا محصولاتی که حاوی پروبیوتیک ها و پری بیوتیک ها هستند، تعریف می شود. معروف ترین آن ها *Bifidobacterium* + *Lactitol* + *Lactobacillus* + *Bifidobacterium* + گالاکتولیکوساکارید می باشند. تصور می شود که سین بیوتیک ها می توانند با تولید SCFA ها و کاهش بیان ژن عوامل التهابی، پروفایل متابولیک را بهبود بخشند (73). در یک مطالعه؛ پس از مصرف آب انار سین بیوتیک (حاوی اینولین 20 گرم)  $[CFU/g \text{ Lactobacillus} + 2 \times 10^8]$  و نوشیدنی سین بیوتیک (حاوی یک لیتر آب + اینولین 20g) +  $[CFU/g \text{ Lactobacillus} + 2 \times 10^8]$  طعم دهنده انار) توسط زنان مبتلا به PCOS برای مدت 8 هفته، حساسیت به انسولین افزایش یافت، اما BMI، وزن بدن، مقادیر دور کمر، و سطح تستوسترون کاهش یافت (74). در مطالعه دیگری مکمل سین بیوتیک (*B. bifidum*، *L. casei*، *L. acidophilus* + اینولین) به مدت 12 هفته در میان زنان مبتلا به PCOS مصرف گردید و باعث افزایش سطح سرمی SHBG و کاهش ارزیابی میزان مقاومت به انسولین (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance: HOMA-IR) و سطح سرمی انسولین شد (75). تحقیقات

علائم PCOS و جنبه های متابولیکی بیماری را بهبود می بخشد (79). اینوزیتول به طور طبیعی در غذاهای سالم مانند میوه ها، لوبیا، غلات و آجیل یافت می شود. همچنین در داخل بدن از کربوهیدرات هایی، اینوزیتول تولید می گردد. یا در آزمایشگاه نیز ساخته می شود (80). اینوزیتول در بدن به چند روش مختلف استفاده می شود. اما شایع ترین آن ها میواینوزیتول (Myo Inositol:MI) و دی-کایرو اینوزیتول (D-Chiro Inositol:DCI) است، که استفاده از این دو شکل به کاهش مقاومت به انسولین در بیماران PCOS کمک می کند. در واقع میواینوزیتول و دی کایرو اینوزیتول به عنوان پیام رسان های ثانویه سیگنال های دخیل در تنظیم انسولین کار می کنند (81). MI و DCI به اضافه اسید فولیک به عنوان مکمل رژیمی در برخی کشورها قابل دسترس است و از طریق بهبود حساسیت به انسولین، درمان جالبی برای بازگرداندن باروری در زنان مبتلا به PCOS ارائه می کند. هنگامی که با متفورمین مقایسه می شود، ترکیبی از MI و DCI در نسبت 1:40 نتایج قابل توجهی را در رابطه با کاهش وزن، تخمک گذاری و میزان حاملگی نشان می دهد (82). مطالعات نشان داده است که مکمل سازی با میو اینوزیتول در طول بارداری می تواند در کاهش خطر ابتلا به دیابت بارداری در زنان دارای اضافه وزن و زنان مبتلا به PCOS موثر باشد (83).

مطالعات نشان دهنده تاثیر احتمالی تغییر میکروبیوتای روده در بروز بیماری PCOS می باشند. در این بیماری تنوع باکتریایی در میکروبیوتای روده کاهش یافته و فراوانی برخی از گونه های باکتریایی مربوط به اختلالات متابولیکی تغییر می کند. هر چند بررسی ها نتایج متفاوت و بعضاً متناقضی را گزارش کرده اند، به عنوان مثال در مطالعه ای فراوانی گونه های

*Blautia faecalibacterium prausnitzii* کاهش یافته است، در حالی که برخی مطالعات نشان دهنده افزایش فراوانی این باکتری ها هستند. چگونگی تغییر فنوتیپ های سندرم تخمدان پلی کیستیک توسط میکروبیوتای روده ای افراد دقیقاً مشخص نیست و باید پروفایل میکروبی هر فرد جداگانه مورد بررسی قرار گیرد و مطالعات بیش تری در این زمینه نیاز است. چندین مکانیسم احتمالی در زمینه تاثیر میکروبیوتای روده بر بروز این سندرم مورد بررسی قرار گرفته است. با این حال، داده های به دست آمده از مطالعات برای آشکار کردن علت بیماری PCOS کافی نمی باشد. برای روشن شدن مکانیسم های اساسی دخیل، به مطالعات کنترل شده و دقیق تری در آینده نیاز می باشد. نتایج مطالعات بر روی مکمل های پری بیوتیک، پروبیوتیک و سین بیوتیک در بیماران مبتلا به PCOS نشان دهنده بهبود بسیاری از متغیرهای بیوشیمیایی و اثرات سودمند آن ها است، اما مکانیسم اساسی دخیل در این فرایند نامشخص است. بنابراین، مطالعات بیش تری برای کشف استفاده بالقوه از درمان های پروبیوتیک و پیوند میکروبیوتای مدفوع در کنار درمان های کلاسیک برای این بیماری مورد نیاز است. در سال های اخیر، تحقیقات درباره میکرواکولوژی روده توجه زیادی را به خود جلب کرده است و مطالعات تایید کرده اند که فلور روده می تواند، سنتز و ترشح انسولین را تنظیم کرده و بر متابولیسم آندروژن و رشد فولیکول ها تأثیر بگذارد. به نظر می رسد تحقیقات بیش تر، در این زمینه به درمان فرد محور این سندرم کمک خواهد کرد.

## سپاسگزاری

این مطالعه مورد حمایت مالی از سمت موسسه ای قرار نگرفته است.

## References

1. Yılmaz EO, Pala HG, Artunc, Ulkumen B. Artunc, Ulkumen B. Polikistik Over Sendromlu ve Normal Menstrüel Sikluslu Kadınlarda İnsülin Duyarlılığı Düzeylerinin Kıyaslanması. *Kafkas J Med Sci* 2017; 7(2): 102-106.

2. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60(1): 1-17.
3. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2008; 22(2): 261-274.
4. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1223-1236.
5. Macut D, Bjekic-Macut J, Rahelic D, Doknic M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130: 163-170.
6. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2012; 33(5): 812-841.
7. Barber TM, Franks S. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Polycystic Ovary Syndrome* 2013; 40: 28-39.
8. Liu R, Zhang C, Shi Y, Zhang F, Li L, Wang X. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Front Microbiol* 2017; 28(8): 324.
9. Kant R, de Vos WM, Palva A, Satokari R. Immunostimulatory CpG motifs in the genomes of gut bacteria and their role in human health and disease. *J Med Microbiol* 2014; 63(Pt 2): 293-308.
10. 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.
11. Altuntas Y, Batman A. Microbiota and metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017; 45(3): 286-296.
12. Quigley EM. Basic definitions and concepts: organization of the gut microbiome. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46(1): 1-8.
13. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016; 14(8): e1002533.
14. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S, Giustina A, Gazzaruso C. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine* 2018; 61(3): 357-371.
15. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science* 2013; 341(6141): 1237-439.
16. Lozupone CA, Stombaugh JJ, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220-230.
17. Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26(9): 493-501.
18. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: a player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev* 2017; 35: 36-45.
19. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics* 2011; 5: 71-86.
20. Fallucca F, Porrata C, Fallucca S, Pianesi M. Influence of diet on gut microbiota, inflammation and type 2 diabetes mellitus. First experience with macrobiotic Ma-Pi 2 diet. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30(S1): 48-54.
21. Insenser M, Murri M, Del Campo R, Martinez-Garcia MA, Fernandez-Duran E, Escobar-Morreale HF. Gut microbiota and the polycystic ovary syndrome: influence of sex, sex hormones, and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(7): 2552-2562.
22. Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, Pawelczyk L, Duleba AJ, Kelley ST, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with

- Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(4): 1502-1511.
23. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiome shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9(5): 313-323.
  24. 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. *Nat Med* 2019; 25(8): 1225-1233.
  25. Zhang J, Sun Z, Jiang S, Bai X, Ma C, Peng Q, et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 Regulates the Secretion of Sex Hormones in Polycystic Ovary Syndrome Patients through the Gut-Brain Axis. *mSystems* 2019; 4(2): e00017-e00019.
  26. Zeng B, Zhiwen Lai, Sun Lijin, Zhang Zhongbao, Yang Jianhua, Li Zaixin, 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; 170(1): 43-52.
  27. Kelley ST, Skarra DV, Rivera AJ, Thackray VG. The gut microbiome is altered in a letrozole-induced mouse model of polycystic ovary syndrome. *PLoS One* 2016; 11(1): e0146509.
  28. Lindheim L, Bashir M, Munzker J, Trummer C, Zachhuber V, Leber B, et al. Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a pilot study. *PLoS One* 2017; 12(1): e0168390.
  29. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 182: 27-36.
  30. Hersoug L-G, Møller P, Loft S. Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: implications for inflammation and obesity. *Obesity Review* 2016; 17(4): 297-312.
  31. Kim JJ, Choi YM, Hong MA, Kim MJ, Chae SJ, Kim SM, et al. Serum visfatin levels in non-obese women with polycystic ovary syndrome and matched controls. *Obstet Gynecol Sci* 2018; 61(2): 253-260.
  32. Vrbikova J, Hill M, Bendlova B, Grimmichova T, Dvorakova K, Vondra K, et al. Incretin levels in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159(2): 121-127.
  33. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(10): 577-591.
  34. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(2): 104-119.
  35. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes* 2016; 7(3): 189-200.
  36. Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes* 2009; 58(7): 1509-1517.
  37. Den Besten G, Lange K, Havinga R, Van Dijk TH, Gerding A, Van Eunen K, et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305(12): G900-G910.
  38. Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology (Bethesda)* 2016; 31: 283-293.
  39. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*



- 2011; 121(6): 2126-2132.
40. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* 2017; 474(11): 1823-1836.
  41. Sayin SI, Wahlström A, Felin J, Jantti S, Ulrich Marschal H, Bamberg K, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab* 2013; 17: 225-235.
  42. Cullberg G, Hamberger L, Mattsson L, Mobacken H, Samsioe G, et al. Lipid metabolic studies in women with a polycystic ovary syndrome during treatment with a lowdose desogestrel-ethinylestradiol combination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 64(3): 203-207.
  43. Li S, Chu Q, Ma J, Sun Y, Tao T, Huang R, et al. Discovery of novel lipid profiles in PCOS: Do insulin and androgen oppositely regulate bioactive lipid production? *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(3): 810-821.
  44. Fujisaka S, Ussar S, Clish C, Devkota S, Drevfuss JM, Sakaguchi M, et al. Antibiotic effects on gut microbiota and metabolism are host dependent. *J Clin Invest* 2016; 126(12): 4430-4443.
  45. Lotta LA, Scott RA, Sharp SJ, Burgess S, Luan J, Tilin T, et al. Genetic predisposition to an impaired metabolism of the branched-chain amino acids and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation analysis. *PLoS Med* 2016; 13(11): e1002179.
  46. Neis EP, Dejong CH, Rensen SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients* 2015; 7(4): 2930-2946.
  47. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyotylainen T, Nielsen T, Jensen BAH, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature* 2016; 535(7612): 376-381.
  48. Tremblay F, Marette A. Amino acid and insulin signaling via the mTOR/p70 S6 kinase pathway. A negative feedback mechanism leading to insulin resistance in skeletal muscle cells. *J Biol Chem* 2001; 276(41): 38052-38060.
  49. Zhao L, Zhu Z, Lou H, Zhu G, Huang W, Zhang S, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(23): 33715-33721.
  50. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19: 576-585.
  51. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453-466.
  52. Aydin K, Arusoglu G, Koksal G, Cinar N, Aksoy DY, Yildiz BO, et al. Fasting and post-prandial glucagon like peptide 1 and oral contraception in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2014; 81(4): 588-592.
  53. Basak Ozgen Saydama BOY. Gut-brain Axis and metabolism in polycystic ovary syndrome. *Curr Pharm Des* 2016; 22(36): 5572-5585.
  54. Chaudhari NK, Nampoothiri LP. Neurotransmitter alteration in a testosterone propionate-induced polycystic ovarian syndrome rat model. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2017; 29(2): 71-77.
  55. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey Fe, Knight R, Gordon J, et al. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009; 1(6): 6799-6806.
  56. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. Effects of caloric intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome. *Clin*

- Sci (Lond) 2013; 125(9): 423-432.
57. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidencebased guidelines. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113(4): 520-545.
  58. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* 2014; 63(12): 1838-1839.
  59. Mika A, Van Treuren W, González A, Herrera J, Knight R, Fleshner M, et al. Exercise is more effective at altering gut microbial composition and producing stable changes in lean mass in juvenile versus adult male F344 rats. *PLoS One* 2015; 10(5): e125889.
  60. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* 2017; 15(1): 73.
  61. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4237-4245.
  62. Zhao W, Ke M. Report of an unusual case with severe fecal impaction responding to medication therapy. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010; 16(2): 199-202.
  63. Kociolek LK, Gerding DN. Breakthroughs in the treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13(3): 150-160.
  64. Panchal P, Budree S, Scheeler A, Medina G, Seng M, Wong WF, et al. Scaling safe access to fecal microbiota transplantation: past, present, and future. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20(4): 14.
  65. Guo Y, Qi Y, Yang X, Zhao L, Wen S, Liu Y, et al. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota. *PLoS One* 2016; 11(4): e0153196.
  66. Hotel ACP, Cordoba A. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Prevention* 2001; 5(1): 1-10.
  67. Hsieh FC, Lee CL, Chai CY, Chen WT, Chen YL, Wu CS. Oral administration of *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 improves insulin resistance and ameliorates hepatic steatosis in high fructose-fed rats. *Nutr Metab* 2013; 10(1): 35.
  68. Karamali M, Eghbalpour S, Rajabi S, Jamilian M, Bahmani F, Ebrahimi MT, 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: 1-7 (Persian).
  69. Gibson GR, Scott KP, Rastall R, Tuohy K, Hotchkiss A, Ferrandon AD, et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods* 2010; 7: 1-19.
  70. Nilsson AC, Ostman EM, Holst JJ, Bjorck IME. Including indigestible carbohydrates in the evening meal of healthy subjects improves glucose tolerance, lowers inflammatory markers, and increases satiety after a subsequent standardized breakfast. *J Nutr* 2008; 138(4): 732-739.
  71. Urías-Silvas JE, Cani PD, Delmée E, Neyrinck A, Lopez MG, Delzenne N, et al. Physiological effects of dietary fructans extracted from

- Agave tequilana Gto and Dasyilirion spp. *Br J Nutr* 2008; 99: 254-261.
72. Zhang Q, Yu H, Xiao X, Hu L, Xin F, Yu X. Inulin-type fructan improves diabetic phenotype and gut microbiota profiles in rats. *PeerJ* 2018; 6: e4446.
73. Nasri K, Jamilian M, Rahmani E, Bahmani F, Tajabadi Ebrahimi M, Asemi Z. The effects of synbiotic supplementation on hormonal status, biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with polycystic ovary syndrome: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *BMC Endocr Disord* 2018; 18(1): 21.
74. Esmaeilinezhad Z, Babajafari S, Sohrabi Z, Eskandari M-H, Amooee S, Barati-Boldaji R. Effect of synbiotic pomegranate juice on glycemic, sex hormone profile and anthropometric indices in PCOS: a randomized, triple blind, controlled trial. *NutrMetab Cardiovasc Dis* 2019; 29(2): 201-208 (Persian).
75. Samimi M, Dadkhah A, Kashani HH, Tajabadi Ebrahimi M, Hosseini ES, Asemi Z. The Effects of synbiotic supplementation on metabolic status in women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind clinical trial. *Probiotics Antimicro Prot* 2019; 11: 1355-1361 (Persian).
76. Etxeberria U, Arias N, Boqué N, Macarulla MT, Portillo MP, Martinez JA, et al. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in highfat sucrose diet-fed rats. *J Nutr Biochem* 2015; 26(6): 651-660.
77. Wang K, Feng X, Chai L, Cao S, Qiu F. The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects. *Drug Metab Rev* 2017; 49(2): 139-157.
78. Zhang X, Zhao Y, Xu J, Xue Z, Zhang M, Pang X, et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats. *Sci Rep* 2015; 5: 14405.
79. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 1849162.
80. Clements RS, Darnell B. Myo-inositol content of common foods: development of a high-myo-inositol diet. *Am J Clin Nutr* 1980; 33(9): 1954-1967.
81. Larner J, Brautigan DL, Thorner MO. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol Med* 2010; 16(11-12): 543-552.
82. Wojciechowska A, Osowski A, Jóźwik M, Górecki R, Rynkiewicz A, Wojtkiewicz J. Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine-Metabolic Profile in PCOS. *Int J Mol Sci* 2019; 20(22): 5787.
83. Sobota Grzeszyk A, Kuźmicki M, Szamatowicz J. Myoinositol in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus: Is It Sensible? *J Diabetes Res* 2019; 2019: 3915253.