REVIEW ARTICLE

Role of Gut Microbiome in Polycystic Ovary Syndrome

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

[1] PhD Student in Microbiology, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Professor, Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
[3] Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[4] Assistant Professor, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[5] Associate Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[6] Professor, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[7] 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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

مـــروری

مجلـــه دانـشـــگاه عـــلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره سی ام شماره 193 بهمن سال 1399 (199-181)

نقش میکروبیوم روده در سندرم تخمدان پلی کیستیک

ذکرا زاغی[1]
سید داور سیادت[2و3]
هانیه السادات اجتهد[3و4]
نوشین شیرزاد[5]
شیرین حسنی رنجبر[6]
باقر لاریجانی[7]

چکیده

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک اختلال پیچیده متابولیک و غدد درون ریز است که 13-8 درصد از زنان سنین باروری را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. 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 بیماری‌های غدد درون ریز نشان داده‌اند. لذا این مقاله مروری با هدف درک بهتر نقش میکروبیوم روده در ایجاد و پیشرفت بیماری سندرم تخمدان پلی کیستیک و مکانیسم‌های زمینه‌ساز این بیماری انجام شده است. براساس جمع‌بندی یافته‌های اخیر در مورد نقش میکروبیوتای روده در بروز این بیماری، هرچند هنوز نمی‌توان با قطعیت در این خصوص نتیجه‌گیری کرد اما شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد با کنترل متابولیک افراد شاید بتوان از بروز PCOS پیشگیری کرد. به منظور ارائه رویکردهای درمانی جدید برای زنان مبتلا به PCOS، روشن شدن مکانیسم‌های احتمالی زمینه‌ای از اهمیت ویژه ای برخوردار است. مطالعات نشان داده‌اند که اصلاح میکروبیوم روده در زنان مبتلا به PCOS، با استفاده از مداخلات پروبیوتیک، پری‌بیوتیک، سین بیوتیک و روش‌های پیوند میکروبیوتای مدفوع، می‌تواند در بهبود بسیاری از علائم این سندرم و جلوگیری از بروز عوارض بیش‌تر موثر باشد. بنابراین توصیه می‌شود در کنار سایر درمان‌های متداول، تعدیل میکروبیوتای روده هم مورد توجه قرار گیرد. البته به تحقیقات و کاوش بیش‌تری در این زمینه در آینده نیاز می‌باشد.

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

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (Poly Cystic Ovary Syndrome :PCOS)، یکی از اختلالات شایع غدد درون ریز در زنان است(1)، که به دلایل مختلف از جمله عدم تعادل هورمونی، می‌تواند باعث ایجاد مشکل در عملکرد تخمدان‌ها شود. PCOS تقریبا 13-8 درصد زنان سنین باروری را در سراسر دنیا، تحت تأثیر خود قرار داده است و بیش‌ترین سن بروز آن 20 تا 40 سالگی می‌باشد(2).

مولف مسئول: هانیه السادات اجتهد - تهران: خیابان کارگرشمالی، جنب بیمارستان دکتر شریعتی، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم E-mail: haniejtahed@yahoo.com
1. دانشجوی دکترای میکروبیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران
2. استاد، گروه سل و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
3. مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
4. استادیار، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
5. دانشیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
6. استاد، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
7. استاد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

علائم و نشانه‌های بالینی این بیماری در افراد مختلف، متفاوت است. PCOS با اختلال در تخمک‌گذاری، افزایش هورمون آندروژن یا هایپرآندروژنیسم (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 ولگاریس، هیرسوتیسم و آلوپسی آندروژنیک می‌باشد(3). علائمی از قبیل ترشح نامنظم گنادوتروپین، افزایش ترشح هورمون لوتئین‌ساز (Luteinizing Hormone: LH)، افزایش سطح کلسترول، تری‌گلیسرید، تستوسترون و انسولین در زنان مبتلا به این بیماری مشاهده می‌شود. همچنین سطوح پایین‌تری از هورمون محرک رشد فولیکولی (Follicle-stimulating Hormone :FSH)، گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (Sex Hormone Binding Globulin: SHBG) و کلسترول 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 متعاقبا افزایش وزن، تولید بیش‌تر هورمون‌های آندروژن و کاهش عملکرد دستگاه تولید مثل شود(6). به‌نظر می‌رسد عوامل ژنتیکی نیز در پاتوژنز 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 به‌دلیل پیچیدگی پاتوفیزیولوژی که همراه با اختلال عملکرد متابولیک است، هنوز ناشناخته می‌باشد. اما با این حال در تحقیقات، عوامل ژنتیکی، نوروآندوکرین، 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 فیبرکم، که باعث عدم تعادل در فلور روده می شود. 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 نشت لیپوپلی‌ساکارید (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 ازمقایسه 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

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 اداری 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). به‌طورکلی تعداد باکتری ها 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 ازآن 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 ومداخلات درمانی مانند مصرف آنتی بیوتیک، پروبیوتیک‌ها و وضعیت کلی متابولیک (تعادل انرژی) و غیره می‌تواند تحت تاثیر قرار می‌گیرد(16).

براساس مطالعات جمعیت میکروبیوتای روده انسان، تحت سلطه پنج شاخه باکتریایی بی‌هوازی شامل *Firmicutes* (79/4 درصد)، *Bacteroidetes* (16/9 درصد)، *Actinobacteria* (2/5درصد)، *Proteobacteria* (1 درصد)، *Verrumicrobia* (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 تخمیرکربوهیدرات‌های پیچیده غیرقابل هضم و تولید متابولیت درصدهای میکروبی بنام اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (Short Chain Fatty Acids :SCFAs) است. همچنین میکروبیوتا در تولید ویتامین K، ویتامین‌های گروه B، H2، CO2، 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

تحریک کرده و به پیشرفت سیستم ایمنی کمک می‌کند. گزارش شده است که باکتری‌های روده‌ای می‌توانند با ارسال سیگنال در توسعه‌ی 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 دیس بیوزیس میکروبیوتای روده می‌شود؟ چندین مطالعه در مدل‌های حیوانی و انسانی مبتلا به PCOS نشان داده‌اندکه 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 α (آلفا) و β (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 به‌هم 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 درگزارشی 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 دادکه 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,* در 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 احتمالا 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*، *Bacteroides*، *Lactobacill Oscillibacter*، *Escherichia/ Shigella*، *Clostridium* و کاهش فراوانی *Faecalibacterium* (مخصوصا *FaecalibacteriumPrausnitzii*) *Bifidobacterium* و *Blautia* در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با زنان سالم بود. کاهش این باکتری‌ها احتمالا منجر به تغییراتی در تولید اسیدهای چرب آزاد با زنجیره کوتاه یا SCFA ها

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

می‌شود و بر روی یکپارچگی روده تأثیر می‌گذارد و در نهایت منجر به نفوذپذیری روده و التهاب، مقاومت به انسولین و چاقی و اختلالات قاعدگی می‌شود(25). Zeng و همکارانش 9 زن مبتلا به PCOS با مقاومت به انسولین (چاق) و 8 زن مبتلا به PCOS (غیرچاق) را با 8 زن سالم مقایسه کردند و متوجه شدند، تنوع آلفا در بیماران PCOS چاق در مقایسه با افراد سالم کاهش یافته است. آن‌ها به تاثیر متقابل میکروبیوتای روده و هورمون‌های جنسی بر هم اشاره کردند. بدین معنا که هورمون‌های جنسی ممکن است بتوانند تنوع میکروبی را اصلاح کنند. *Prevotellaceae* و *Bacteroides* در بیماران PCOS چاق و PCOS غیرچاق در مقایسه با افراد سالم افزایش یافته است. همچنین بیماران PCOS چاق در مقایسه با گروه PCOS غیرچاق در فراوانی گونه‌های *Ruminococcaceae* و *Lachnospiraceae* تفاوت معنی‌داری نشان داده‌اند(26).

Kelley و همکارانش ابتدا برای تایید تغییرات در فلور روده در مدل‌های موش سندرم تخمدان پلی کیستیک از داروهای مهار کننده آروماتاز مانند لتروزول به عنوان داروی مناسبی برای القای تخمک‌گذاری استفاده کردند. در طول ساخت یک مدل موشی با PCOS القا شده با لتروزول، گونه‌های میکروبی روده و تکامل نژادی آن‌ها یا فیلوژنتیک (Phylogenetic) میکروبیوم روده، کاهش یافت. عمدتا *Bacteroides* کاهش یافته و *Firmicutes* افزایش یافته است. افزایش در *Firmicutes* احتمالا با چاقی و دیابت نوع 2 و سندرم متابولیک مرتبط است. *Lachnospiraceae*، *Erysipelotrichaceae*، *Ruminococcacea*، *Allobaculum*، *Blautia* و *Ruminococcus* افزایش یافته، *1* و *S24–7* در خانواده *Rikenellaceae* و جنس *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 *Tenericutes* *ML615J-28* و *Bacteroidetes* S24–7 در بیماران PCOS کم‌تر بود(28). از آزمایش‌های فوق می‌توان استنباط کرد که میکروبیوتای روده ممکن است در بروز و پیشرفت بیماری سندروم تخمدان پلی کیستیک دخیل باشد که این یافته خود می‌تواند یک استراتژی درمانی جدید برای تشخیص و درمان بالینی در PCOS ارائه دهد. البته مکانیسم‌های دقیق میکروبیوتای روده در بروز سندرم تخمدان پلی کیستیک باید با تحقیقات و شواهد بیش‌تری دنبال شوند.

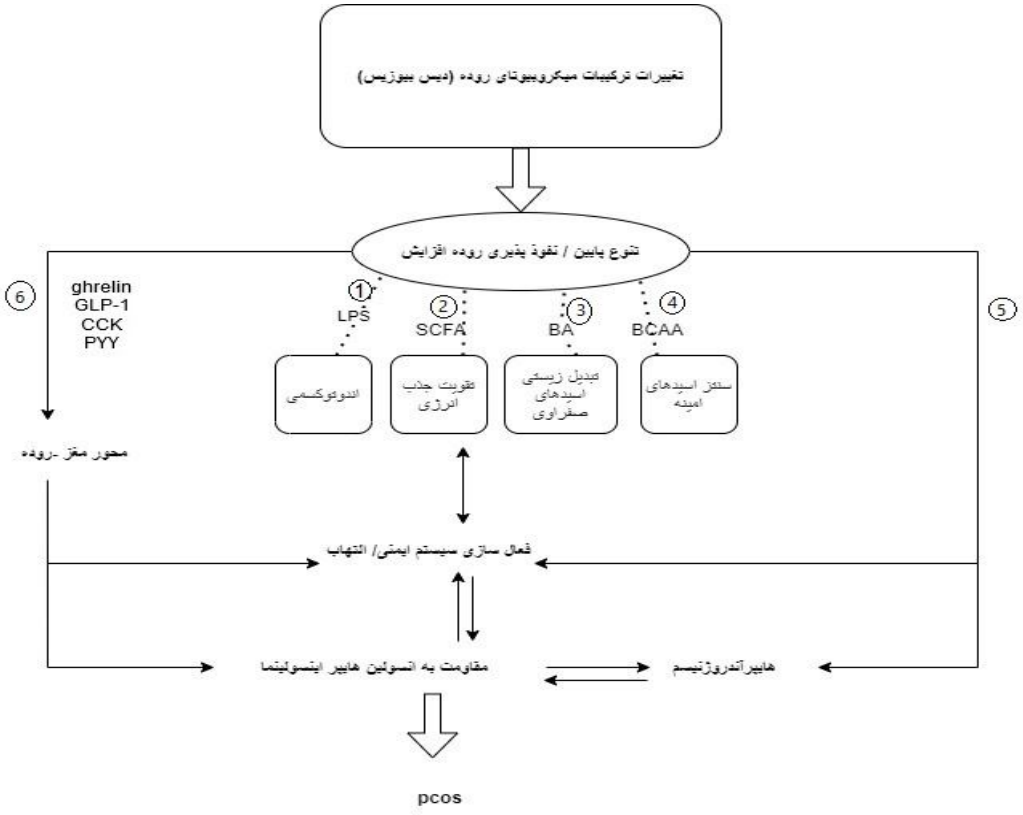
مکانیسم‌های واسطه‌ای بین سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و میکروبیوتای روده

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

1- عدم تعادل در ترکیب میکروبیوتای روده(gut dysbiosis)

اختلال در میکروبیوتای روده به دو طریق می‌تواند سبب اندوتوکسمی و التهاب شود. ابتدا از طریق بهم خوردن تعادل میکروبیوتای روده، که منجر به اختلال در عملکرد سد مخاطی روده می‌شود. سلول‌های روده‌ای از طریق بیان پروتئین‌های مانند زونولین اوکلودنس (ZO-1)، اوکلودین (OC) و کالپروتکتین (Zonula Occludens-1, Occludin, calprotectin) می‌توانند اتصالات محکم و قدرتمندی به یکدیگر داشته باشند و فرآورده‌های میکروبی دیگر نمی‌توانند از لابه لای اتصالات به لایه‌های زیرین که لامینا پروپریا می‌باشد و محل قرار گیری سلول‌های ایمنی است، نفوذ کنند(29). اما اگر این پروتئین‌ها به خوبی بیان نشوند، به واسطه عوامل مختلفی از جمله شرایط پاتولوژیک مانند استرس اکسیداتیو یا عوامل التهابی Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) و Tumor necrosis factor-gamma (INF-γ)، منجر به تجزیه اتصالات محکم و افزایش نفوذپذیری روده و آسیب به سد مخاطی روده می‌شود. در نتیجه LPS یا

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]



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

اندوتوکسین با تحریک گیرنده‌های Toll-like receptor 4 (TLR4) توسط فلور روده از طریق شیلومیکرون‌ها از وسط سلول‌ها عبورکرده و به لایه‌های زیرین رفته و وارد جریان خون می‌شوند و منجر به ایجاد سندرم نشتی روده، فعال شدن سیستم ایمنی و التهاب مزمن می‌شود. اندوتوکسمی و ورود مستقیم LPS، از طریق تولید متابولیت‌های مضر، در ایجاد بیماری‌های مختلفی نقش دارد، یکی از این متابولیت‌های مضر که حاصل از میکروبیوتای روده است، تری متیل آمین ان اکساید (Trimethyl amine N-oxide:TMAO) می‌باشد. 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 می‌شود. مقاومت به انسولین در این بیماران به دلیل افزایش سطح سیتوکین‌هایی مانند TNF-a و Interleukin6 (IL-6) می‌باشد. همچنین باعث افزایش سطح تستوسترون و تولید بیش از حد آندروژن توسط تخمدان‌ها می‌شود(31). مقادیر بالای انسولین و فعالیت گیرنده فاکتور رشد شبه انسولین-1 (Insulin-like growth factor-1:IGF-1) از رشد طبیعی فولیکول جلوگیری می‌کند. سپس فولیکول‌های کوچک به‌صورت کیست‌هایی در تخمدان ایجاد می‌شوند و باعث بی‌نظمی قاعدگی در تخمدان‌ها می‌شوند. پس سه ویژگی کلاسیک این بیماری که شامل اختلال قاعدگی/ تخمک‌گذاری، افزایش هورمون‌های آندروژن و تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد، رخ می‌دهد(32).

2- مسیر متابولیسم اسیدهای چرب با زنجیره‌کوتاه (SCFA)

میکروبیوتای روده با تجزیه مواد آلی، SCFAها را تولید می‌کند. مهم‌ترین آن‌ها استات، پروپیونات و بوتیرات می‌باشد(33). مطالعات نشان می‌دهند که اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه می‌توانند با کاهش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

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. پروپیونات، نقش مهمی در گلوکونئوژنز دارد، در حالی که استات در متابولیسم کلسترول و لیپوژنز نقش دارد(34). مطالعات نشان می‌دهد، بوتیرات به همراه پروپیونات در کاهش تمایز سلول‌های T تنظیمی(T-regulatory cell) موثر می‌باشد که این عملکرد می‌تواند باعث کاهش التهاب شود(35). *Firmicute* ها و *Bacteroide* ها به‌طور عمده به ترتیب بوتیرات و استات تولید می‌کنند(36). Den Besten و همکارانش متوجه شدند، SCFA می‌تواند گیرنده فعال کننده تکثیر پراکسی‌زوم نوع گاما (Peroxisome proliferator-activated receptor-γ: PPAR-γ) در کبد و عضله را فعال کند. بدین ترتیب، میزان جذب گلوکز و اکسیداسیون اسیدهای چرب را تنظیم می‌کند(37). گیرنده PPAR-γ، علاوه بر داشتن اثرات مفید در مسیرهای متابولیسمی متعدد، از جمله متابولیسم لیپید، می‌تواند در تنظیم پاسخ‌های التهابی نیز تاثیرگذار باشند(38). اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، مولکول‌های سیگنالی مهمی دارند که مستقیما 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 می بخشند(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 هپاتوسیت‌ها سبب بیان آنزیم 7 α-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). دراغلب زنان مبتلا به PCOS متابولیسم لیپیدها غیرطبیعی است و عمدتاً منجر به افزایش سطح تری‌گلیسرید 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 رود 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، میکروفلور روده با میزبان تعامل می‌کند و ممکن است از چندین روش بر ترشح انسولین تأثیر بگذارد، بنابراین در بروز و پیشرفت پاتوفیزیولوژیک فرآیندهای PCOS شرکت می‌کنند(44).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

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 به‌صورت مکمل نیز به ورزشکاران تجویز می‌شود، بخصوص لوسین که تنظیم‌کننده متابولیسم پروتئین ها می‌باشد و به عنوان پیش‌ساز کلیدی تولید گلوتامین و آلانین عمل می‌کند. این آمینواسید شاخه دار از انتقال پیام اشتباه در سلول‌های عصبی جلوگیری می‌کند وبرخی تحقیقات نشان داده است که باعث بهبود عملکرد مغزی می‌گردد(45).

3- هیدروکسی ایزوبوتیرات 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 آن ها 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 بارداری نامطلوب را افزایش می‌دهند. کمبود این سه اسید امینه می‌تواند بر روی سیستم‌های عصبی، تولید مثل، سیستم ایمنی و دستگاه گوارش تاثیرات 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 گرددکه 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 بیش‌تری 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 عمدتا از طریق مصرف گوشت قرمز و تخم مرغ به‌دست 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 درتنظیم کلسترول و متابولیسم، مقاومت به انسولین، تجمع پلاکت‌ها و واکنش‌های التهابی نقش دارد. افزایش باکتری‌های تولیدکننده TMA در روده می‌تواند به سطح بالای تری‌متیل آمین اکسید شده منتهی شود. بیماران مبتلا به PCOS اغلب با افزایش چربی خون و مقاومت به انسولین روبرو می‌شوندکه 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 بیش‌تری نیاز دارد(50).

6- محور مغز- روده

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

ترشح پپتیدهای 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 اندوکرین و سیگنال‌دهی هورمونی و تولید متابولیت‌های میکروبی مختلف و نوروپپتیدهای باکتریایی و فعال‌سازی اعصاب واگ، می‌توانند به مغز پیام مخابره کنند. مغز هم می‌تواند توسط روده و نوروترانسمیترها و سیستم‌های پاسخ استرس و تحرک و عملکرد سدهای موکوسی به میکروبیوتای روده‌ای، پیام بفرستند. اعصاب واگ می‌تواند 80 درصد سیگنال ها 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 ایمنولوژیک کنترل می‌گردد(51). هموستازی باکتری‌های روده و افزایش SCFAها، باعث تعدیل ترشح هورمون‌های گوارشی توسط سلول‌های L -اندوکرینی دستگاه گوارش می‌گردند. افزایش هورمون‌های سیری (GLP-1,PYY,GLP-2)[1] و کاهش ترشح هورمون گرسنگی یا گرلین (Ghrelin) با کاهش بروز چاقی همراه است. PYYیا پپتید YY با کاهش اشتها و کاهش ترشح گرلین وGLP-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 مورد توجه قرار می‌گیرد(53). نوع خاصی از سلول های 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 می باشند(54). مطالعات بیش‌تری برای درک ارتباط بالقوه بین میکروبیوتای روده و پپتیدهای مغز- روده در توسعه و پیشرفت بیماری PCOS لازم است.

میکروبیوتای روده می تواند 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 صفراوی (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 هایپرآندروژنیسم و مقاومت به انسولین در PCOS در جریان است، بنابراین باعث ترویج علائم و پیشرفت بیماری تخمدان پلی‌کیستیک می‌شوند.

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

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

هایپرینسولینمی می‌شود. پپتیدها، باعث تنظیم یا فعال سازی مسیرالتهاب، مسیرهای لیپوپلی ساکارید LPS و اسیدهای چرب زنجیر کوتاه SCFA و اسید آمینه‌های شاخه‌دار BCAA و اسیدهای صفراوی BA می‌شوند.

درمان کلاسیک سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

در حال حاضر به‌دلیل مشخص نبودن علت PCOS، درمان این بیماری، دشوار است. معمولا براساس علائم بالینی، سن و خواسته‌های بیمار، درمان بیماری در افراد مختلف تعیین می‌گردد. رویکردهای درمانی شامل درمان ضد آندروژن و درمان حساس‌کننده انسولین یا درمان القایی تخمک‌گذاری 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.

رویکردهای جدید درمان‌کمکی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

1- اصلاح سبک زندگی

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 می باشد. 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 پرقند می‌تواند باعث اختلال در میکروبیوتای روده، در نتیجه افزایش نفوذپذیری روده، اندوتوکسمی و اختلالات تخمک‌گذاری شود(56). مطالعات تایید کرده‌اند که کنترل دقیق رژیم غذایی و مصرف مواد غذایی با شاخص گلیسمی پایین، می‌تواند تخمک‌گذاری 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 پلی‌کیستیک 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 سیترات اشاره کرد که به عنوان نخستین خط درمانی برای القا تخمک‌گذاری در زنان مبتلا به این سندروم 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 سیستئین است که به صورت کوتاه مدت، بسیار کمک‌کننده است(61).

2- پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT)

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 می دهد که تغییر در میکروبیوتای روده در روده بزرگ، می‌تواند منجر به عفونت کلستریدیوم 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

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 صفراوی 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 بیش‌تری مورد نیاز است. با درک نقش میکروبیوتای روده در پاتوژنز PCOS، شاید استفاده از عوامل مداخله‌گر، در اصلاح میکروبیوتا و درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک 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:"میکرو ارگانیسم‌های 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 *Bifidobacterium*، *Lactobacillus* 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 گلوکونئوژنز روده و کاهش تجمع چربی شود(67). پروبیوتیک‌ها از جمله مهم‌ترین عوامل تعدیل‌کننده میکروبیوتای روده به شمار می‌روند. در مطالعه‌ای گروه مصرف کننده دارو و گروه مصرف کننده‌ی مکمل‌های پروبیوتیک با هم مقایسه شدند. به گروه مصرف‌کننده مکمل پروبیوتیکی، *Lactobacillus acidophilus*، *Lactobacillus casei*، *Bifidobacterium bifidum*؛ هر کدام به میزان (2×10^9 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 بیوتیک ها

پری‌بیوتیک‌ها ترکیباتی درمواد 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 پری‌بیوتیک 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 پلاسما بعد از مصرف غذا شوند(70). Urias-Silvas و همکارانش دریافت، که افزودن پری‌بیوتیک‌ها، 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 پری‌بیوتیک‌ها می‌توان به فاکتواولیگوساکارید، گالاکتواولیگوساکارید، لاکتولاز

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

واینولین اشاره کرد. اینولین یک پری‌بیوتیک استخراج شـده از ریشـه‌های کاسـنی می‌باشـد کـه مـی‌توانـد میکرواکولوژی روده و عملکردهای فیزیولوژیکی آن را بهبود بخشـد. نشـان داده شـده اسـت کـه اینـولین باعـث افزایش سطح سرمی GLP-1، کاهش سـطح مارکرهـای التهابی مانند اینترلوکین-6 ، افزایش *Bifidobacteria* و کاهش *Helicobacter* در پروفایل میکروبیوتـای روده و نرمال‌سازی فعالیت روده در موش‌هـای دیـابتی گردیـده است. همین امر محققان را به سمت کشـف اثـر درمـانی پری بیوتیک سوق داده است(72).

5- اثرات درمانی سین بیوتیک ها

سین‌بیوتیک به عنوان غذا یا محصولاتی که حـاوی پروبیوتیک‌ها و پری بیوتیک‌ها هستند، تعریف می‌شـود. معـــروف تـــرین آن‌هـــا *Bifidobacterium* + فروکتواولیگوســـاکارید و *Lactobacillus* + *lactitol*، *Bifidobacterium*+ گالاکتواولیگوسـاکارید می‌باشـند. تصور می‌شود که سین بیوتیک‌هـا مـی تواننـد بـا تولیـد SCFA هـا وکـاهش بیـان ژن عوامـل التهـابی، پروفایـل متابولیک را بهبود بخشند(73). در یـک مطالعـه؛ پـس از مصرف آب انار سین بیوتیک (حاوی اینولین [20 گـرم] + *Lactobacillus* [CFU/g 2×10^8] و نوشـیدنی سـین بیوتیـک (حـاوی یـک لیتـر آب+ اینـولین [g20] + *Lactobacillus* [CFU/g] 2×10^8 + طعـم دهنـده انـار) توسـط زنـان مبـتلا بـه PCOS بـرای مـدت 8 هفتـه، حساسیت به انسولین افزایش یافت، اما BMI، وزن بـدن، مقادیر دور کمر، و سطح تستوسترون کاهش یافـت(74). در مطالعـــه دیگـــری مکمـــل ســـین بیوتیـــک (*L acidophilus*، *L casei*، *B bifidum* + اینـولین) بـه مـــدت 12 هفتـــه در میـــان زنـــان مبـــتلا بـــه PCOS مصرف گردید و باعـث افـزایش سـطح سـرمی SHBG و کـــاهش ارزیـــابی میـــزان مقاومـــت بـــه انســـولین (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance: HOMA-IR) و سطح سرمی انسولین شد(75). تحقیقـات مدرن نشـان داده اسـت کـه داروهـای کلاسـیک چینـی حاوی مواد زیادی از جملـه پلـی‌فنـل‌هـا، آلکالوئیـدها و پلـی‌سـاکاریدها هسـتند، کـه مـی‌تواننـد اخـتلالات میکروبیوتای روده را بهبود بخشیده و اثرات درمـانی بـر روی PCOS داشته باشند. کوئرستین (Quercetin)، یک پلـی‌فنـول اسـت کـه در بـیش‌تـر میـوه‌هـا و سـبزیجات، برگ‌ها و دانه‌ها یافـت مـی‌شـود و باعـث تعـدیل دیـس بیوزیس روده‌ای در مدل‌های موش چاق (با رژیم غذایی پرچرب) شده است. آن‌ها باعث مهار رشـد باکتری‌هـای مرتبط با چاقی مانند *Veillonella*، *Erysipelotrichaceae*، *Bacillus* و *Eubacterium cylindroides* می‌شوند(76). بایکـالین (Baicalin) مـی توانـد باعـث کـاهش التهـاب متابولیکی به‌وسیله پایین آوردن نسبت باکتری‌های گـرم منفی به گرم مثبت در روده، محـدود کـردن ورود LPS به خون و کاهش میزان ترشح آن شود(77). پیشنهاد شده است که از بربرین (Berberine) می‌تـوان بـرای درمـان چـاقی، مقاومـت بـه انسـولین و سـایر ناهنجـاری‌هـای متـابولیکی بـا بهبـود میکروبیوتـای روده اسـتفاده کـرد. تصور می‌شود که یکی از مکانیسم‌های بربرین در درمان PCOS توانایی تنظیـم میکروبیوتـای روده می‌باشـد(78). در کشور ایران درمان این اختلال بیش‌تر حول مـدیریت مشکلاتی مثل نازایی، هیرسوتیسم (رویش زیـاد موهـای زائد)، آکنه و چاقی و اختلال پریـود اسـت. مـثلا بـرای تنظـیم تخمک‌گـذاری اسـتفاده از داروهـای کلـومیفن، متفورمین، گنادوتروپین و غیره توصیه می‌گردد.

6- اثرات دارمانی اینوزیتول

اینوزیتول یک مولکول کوچک اسـت کـه از نظـر ساختاری شـبیه گلـوکز اسـت و در سـیگنالینگ سـلولی نقش دارد. گاهی به آن ویتامین B8 نیز گفته مـی شـود، ولی به هیچ وجه یک ویتامین نیست بلکه نـوعی قنـد بـا چندین کارکرد مهم است. تحقیقات نشان مـی‌دهـد کـه مصرف اینوزیتول به‌صورت مکمل، مزایای زیادی بـرای سلامتی دارد. علاوه بـر ایـن نشـان داده شـده اسـت کـه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

علائم PCOS و جنبه های متابولیکی بیماری را بهبود می‌بخشد(79). اینوزیتول به طور طبیعی در غذاهای سالم مانند میوه‌ها، لوبیا، غلات و آجیل یافت می شود. همچنین در داخل بدن از کربوهیدرات هایی، اینوزیتول تولید می گردد. یا در آزمایشگاه نیز ساخته می‌شود(80). اینوزیتول در بدن به چند روش مختلف استفاده می‌شود. اما شایع‌ترین آن‌ها 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 کایرواینوزیتول به عنوان پیام‌رسان‌های ثانویه سیگنال‌های دخیل در تنظیم انسولین کار می کنند(81). MI و DCI به اضافه اسید فولیک به‌عنوان 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 می‌شود، ترکیبی از MI و DCI در نسبت 40: 1 نتایج قابل توجهی را در رابطه با کاهش وزن، تخمک‌گذاری و میزان حاملگی نشان می‌دهد(82). مطالعات نشان داده است که مکمل‌سازی با میو اینوزیتول در طول بارداری می‌تواند در کاهش خطر ابتلا به دیابت بارداری در زنان دارای اضافه وزن و زنان مبتلا به PCOS موثر باشد(83).

مطالعات نشان‌دهنده تاثیر احتمالی تغییر میکروبیوتای روده در بروز بیماری PCOS می‌باشند. در این بیماری تنوع باکتریایی در میکروبیوتای روده کاهش یافته و فراوانی برخی از گونه‌های باکتریایی مربوط به اختلالات متابولیکی تغییر می کند. هرچند بررسی‌ها نتایج متفاوت و بعضا متناقضی را گزارش کرده‌اند، به عنوان مثال در مطالعه‌ای فراوانی گونه‌های *Faecalibacterium prausnitzii*، *Blautia* کاهش یافته است، در حالی که برخی مطالعات نشان دهنده افزایش فراوانی این باکتری‌ها هستند. چگونگی تغییر فنوتیپ‌های سندرم تخمدان پلی‌کیستیک توسط میکروبیوتای روده‌ی افراد دقیقا مشخص نیست و باید پروفایل میکروبی هر فرد جداگانه مورد بررسی قرار گیرد و مطالعات بیش‌تری 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، داده‌های به‌دست آمده از مطالعات برای آشکار کردن علت بیماری PCOS کافی نمی‌باشد. برای روشن شدن مکانیسم‌های اساسی دخیل، به مطالعات کنترل شده و دقیق‌تری در آینده نیاز می‌باشد. نتایج مطالعات بر روی مکمل‌های پری‌بیوتیک، پروبیوتیک و سین‌بیوتیک در بیماران مبتلا به PCOS نشان‌دهنده بهبود بسیاری از متغیرهای بیوشیمیایی و اثرات سودمند آن‌ها است، اما مکانیسم اساسی دخیل در این فرایند نامشخص است. بنابراین، مطالعات بیش‌تری برای کشف استفاده بالقوه از درمان‌های پروبیوتیک و پیوند میکروبیوتای مدفوع در کنار درمان‌های کلاسیک برای این بیماری مورد نیاز است. در سال‌های اخیر، تحقیقات درباره میکرواکولوژی روده توجه زیادی را به خود جلب کرده است و مطالعات تایید کرده‌اند که فلور روده می‌تواند، سنتز و ترشح انسولین را تنظیم کرده و بر متابولیسم آندروژن و رشد فولیکول‌ها تأثیر بگذارد. به نظر می‌رسد تحقیقات بیش‌تر، 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 €O, Pala HG, Artunc¸ €Ulk€umen B. Artunc, €Ulk€umen B. Polikistik Over Sendromlu ve Normal Menstrüel Sikluslu Kadınlarda İnsülin Duyarlılığı Düzeylerinin Kıyaslanması. Kafkas J Med Sci 2017; 7(2): 102-106.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

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. Randeva 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): 1237439.
16. Lozupone CA, Stombaugh JI, 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

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. Butyrat improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. Diabetes 2009; 58(7): 1509-1517.
37. Den Besten G, Lange K, Havinga R, Van Dijik 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

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-murichолic 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-prandialglucagon 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

Agave tequilana Gto and Dasylirion 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 byberberine 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]