

نقش میکروبیوتای روده در بروز اختلالات متابولیک رایج در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک: یک مرور نقلی

مه بانو فرهادی آذر^۱، دکتر مرضیه ساعی قره ناز^۱، مهسا نوروززاده^۱، دکتر فهیمه رضائی تهرانی^۱
مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. نشانی مکاتبه با نویسنده‌ی مسئول: ولنجک، خیابان یمن، خیابان شهید اعرابی، پلاک ۲۳، کد پستی ۱۹۸۵۷۱۷۴۱۳، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، دکتر فهیمه رضائی تهرانی؛ e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز در زنان سنین باروری سراسر جهان است. بیشتر زنان مبتلا علائم بالینی و بیوشیمیایی اختلالات متابولیک را دارند. محققان طی سال‌های اخیر ارتباط بین ناترازشدن هم‌زیستی در میکروبیوتای روده را با بسیاری از انواع بیماری‌های غدد درون‌ریز نشان داده‌اند. و گزارش شده است که ناترازشدن هم‌زیستی در میکروبیوتای روده، اختلال ایمنی و هم‌چنین تغییرات محیطی منجر به بروز انواع بیماری‌های متابولیک از جمله سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود. در مطالعه حاضر به جمع‌بندی نقش میکروبیوتای روده در بروز اختلالات متابولیک رایج در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پرداخته شده است. مواد و روش‌ها: در این مطالعه، پایگاه‌های پابمد، اسکوپوس و گوگل اسکولار جهت یافتن مقالات منتشرشده مرتبط با موضوع تحقیق، از ابتدا تا سال ۲۰۲۲ مورد جستجو قرار گرفتند. جستجو به زبان انگلیسی بوده و مقالاتی که چکیده انگلیسی داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌ها: مسیرهای بیوشیمیایی دخیل در متابولیسم تخمدان و افزایش آندروژن‌ها تحت تأثیر آرایش میکروبیوتای روده و ترشحات وابسته، بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را مستعد ابتلا و یا تشدید اختلالات متابولیک نظیر چاقی، دیس‌لیپیدمی، اختلال عملکرد کبد، دیابت و بیماری قلبی-عروقی می‌نمایند. هم‌چنین نتایج مطالعات حاکی از اثربخشی بسیاری از رویکردهای درمانی نوین در بهبود شاخص‌های متابولیک از طریق تغییر در میکروبیوتای روده می‌باشد. در مطالعه حاضر ضمن بیان اهمیت میکروبیوتای روده در بروز و درمان اختلالات متابولیک در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، نقشه راهی جامع، با هدف شناسایی عوامل مؤثر بر پیشروی این اختلال و راه‌های درمانی ممکن تدوین شده است. نتیجه‌گیری: برگرداندن تراز بین میکروارگانیسم‌های هم‌زیست در روده؛ می‌تواند با تأثیر بر مسیرهای متابولیکی در پیشگیری و درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، میکروبیوتای روده، اختلالات متابولیک، سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۲/۲ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۲/۳/۲۰ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۴/۴

مقدمه

که به کمک سونوگرافی و شناسایی تخمدان بزرگ (حجم تخمدان بیش از ۱۰ میلی‌لیتر) و یا تخمدان‌های پراز فولیکول‌های کوچک (وجود بیش از ۱۲ فولیکول ۲ تا ۹ میلی‌متری) تأیید می‌گردد.^{۱،۵}

سبب‌شناسی PCOS هم‌چنان مبهم است؛ اما گفته می‌شود عوامل متعددی از جمله ژنتیک، محیط و سبک زندگی ممکن است در بروز آن دخیل باشند.^۶ تلاش‌های محققان برای درک سبب‌شناسی بروز PCOS و درمان آن منجر به افزایش تعداد مطالعات بالینی و پایه به‌منظور تعیین بیماری‌زایی اختلالات متابولیک PCOS و ارتباط بین متابولیت‌ها و پاتوفیزیولوژی PCOS شده است.^{۶،۷}

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)^۱ یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز و متابولیک در زنان است که شیوع آن در بین زنان سنین باروری، بسته به جمعیت مورد مطالعه و معیارهای تشخیصی مختلف، از ۶ تا ۲۰ درصد متغیر است.^{۱-۳} این سندرم به‌واسطه‌ی شناسایی سه ویژگی قابل تشخیص است: (۱) هیپرآندروژنیسم بالینی یا بیوشیمیایی، (۲) عدم تخمک‌گذاری و (۳) مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک

مراحل اولیه بیماری وجود دارد یا نتیجه‌ای از هیپراندرژیسم مرتبط با PCOS و IR است. در مطالعه حاضر سعی بر آن است که به جمع‌بندی دانش موجود (مطالعات انسانی و حیوانی) در زمینه تغییرات میکروبیوتا در زنان مبتلا به PCOS و نقش این تغییرات در بروز اختلالات متابولیسمی در این بیماری و رویکردهای درمانی موجود پرداخته شود.

روش جستجو و انتخاب مقالات

این مطالعه از نوع مرور نقلی می‌باشد که در پایگاه‌های اطلاعاتی پابمد^{xiv}، اسکوپوس^{xv} و گوگل اسکولار^{xvi} جهت یافتن مقالات منتشر شده مرتبط با موضوع تحقیق، از ابتدا تا سال ۲۰۲۲ مورد جستجو قرار گرفتند. جستجوی مقالات با اعمال محدودیت زبان انگلیسی، صورت گرفت. کلید واژه‌های مورد استفاده شامل Polycystic ovary syndrome, PCOS, Gut microbiota, Microbiome, Ovary Syndrome, Polycystic, Syndrome, Polycystic Ovary, Polycystic Ovarian Syndrome, Ovarian Syndrome, Polycystic, Metabolic Syndrome, Metabolic Syndrome X, Cardiometabolic Syndrome, Glucose Metabolic Disorder, High Density Lipoprotein, low Density Lipoprotein, obesity, body mass index, weight, waist circumference, Blood Sugar, Blood Glucose, Insulin Resistance, بودند. مطالعات متناسب باهدف، بر اساس عنوان انتخاب شدند و در مرحله بعد غربالگری براساس خلاصه مقاله صورت گرفت و سپس متن کامل مقالات باقیمانده (مطالعات انسانی و حیوانی) مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها

به‌طور کلی یافته‌ها و بحث به‌صورت دسته‌بندی موضوعی در زیر اشاره شده است؛ و در مجموع ۱۲۹ مقاله مورد بررسی قرار گرفته است. جدول ۱ رابطه بین تغییرات در میکروارگانیسم‌های اصلی و شروع IR در بیماران PCOS و جدول ۲ مشخصات مطالعات انتخاب شده را نشان می‌دهد. تأثیری که ناتراز شدن هم‌زیستی^{xvii} در میکروبیوتا (ناشی از کاهش تنوع در میکروارگانیسم‌های هم‌زیست) و متابولیت‌های حاصل از آن بر روی PCOS می‌گذارد در شکل ۱ نشان داده شده است.

درواقع PCOS ممکن است با انواع اختلالات متابولیک؛ از جمله چاقی، مقاومت به انسولین (IR)ⁱ و دیابت نوع ۲ (T2DM)ⁱⁱ همراه گردد،^{۱-۱۰} اما سازوکارهایی که منجر به این عوارض می‌شود به‌خوبی شناخته نشده است. هرچند که مطالعات نشان می‌دهد که آندروژن بالا عامل مهمی در بروز اختلالات متابولیک در زنان مبتلا به PCOS است، اما شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد که افراد مبتلا به PCOS با سطح طبیعی آندروژن‌ها نیز همچنان از اختلالات متابولیک رنج می‌برند، اگرچه که ممکن است شدت آن کمتر از افراد با سطح آندروژن بالا باشد.^{۱۱} بنابراین عوامل دیگری به‌جز فزونی آندروژن‌ها ممکن است در بروز اختلالات متابولیک در این افراد نقش داشته باشد.^{۱۲} به‌طور مثال، اخیراً محققان به نقش متابولیسمی میکروبیوتاⁱⁱⁱ روده در این افراد پرداخته‌اند. میکروبیوتای روده انسان به همه میکروارگانیسم‌های ساکن در دستگاه گوارش اشاره دارد^{۱۳} که اکثریت آن متعلق به رسته‌های باکتریوئیدس^{iv} فیرمیکوت^v، پروتئوباکتری^{vi} و آکتینوباکتری^{vii} می‌باشد.^{۱۴} در این راستا در یک مطالعه مروری گزارش شده است که تغییر ناشی از رژیم غذایی در میکروبیوتای روده می‌تواند در بیماری‌زایی PCOS نقش داشته باشد.^{۱۵} نتایج یک مطالعه مرور نظام‌مند نشان داده است که شایع‌ترین تغییرات در میکروبیوتای روده در بیماران مبتلا به PCOS مربوط به باکتریوئیداسه^{viii}، کوپروکوکوس^{ix}، پرووتالا^x، لاکتوباسیلوس^{xi}، لاکتوباسیلوس^{xii}، پاراباکتریوئیدها^{xiii}، اشیریشیا/شیگلا^{xiii} می‌باشد.^{۱۶} بهبود سلامت متابولیک با افزایش تنوع میکروبی و محتوای ژنی متنوع میکروبیوتا مرتبط است.^{۱۷} در سال‌های اخیر، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که تغییر میکروبیوتای روده بیماران PCOS ارتباط نزدیکی با اختلالات متابولیسمی مانند چاقی و IR در این بیماران دارد.^{۱۸،۱۹} با این حال، مشخص نیست که آیا این تغییرات در میکروبیوتای روده در

- i-Insulin Resistance
- ii-Type 2 Diabetes Mellitus
- iii-Microbita
- iv-Bacteroidetes
- v-Firmicutes
- vi-Proteobacteria
- vii-Actinobacteria
- viii-Bacteroidaceae
- ix-Coproccoccus
- x-Prevotella
- xi-Lactobacillus
- xii-Parabacteroides
- xiii-Escherichia/Shigella

xiv-PubMed

xv-Scopus

xvi-Google Scholar

xvii-Dysbiosis

جدول ۱- تغییرات در میکروارگانیسم‌های اصلی و شروع IR در بیماران PCOS

میکروارگانیسم‌ها	سازوکار اثر
تفاوت معنی‌دار در فراوانی خانواده‌های رومینوکوکوس و لاکتوپیراسه	- التهاب به‌واسطه‌ی فعال‌سازی سیستم ایمنی و تولید سیتوکاین‌های پیش التهابی. - عملکرد گیرنده انسولین که سبب بروز هیپرانسولینمی و IR می‌گردد.
فراوانی خانواده باکتریوئیداسه	- ترشح تغییر یافته گرلین و پپتید PYY که منجر به بروز هیپرانسولینمی و IR می‌گردد.

PCOS, Polycystic ovary syndrome; IR, Insulin Resistance; PYY, Peptide YY.

۱-۱- ارتباط میکروبیوتای روده با IR در PCOS

IR یکی از رایج‌ترین اختلالات متابولیکی در بیماران PCOS است. حدود ۵۰ تا ۸۰ درصد از زنان با فنوتیپ‌های مختلف PCOS، از IR رنج می‌برند.^{۲۵-۲۷} در بسیاری از بیماران PCOS، هیپرانسولینسم جبرانی در پاسخ به حساسیت کم به انسولین در بافت‌های مختلف و هم‌چنین غیرطبیعی بودن گیرنده‌های انسولین ایجاد می‌شود تا بتواند به IR غلبه کند.^{۲۷} فسفریلاسیون تیروزین پس از اتصال به سرین^{iv} و کاهش فسفریلاسیون تیروزین پس از اتصال به گیرنده‌ی انسولین، به‌عنوان سازوکار اصلی دخیل در IR در این بیماران می‌باشد که منجر به کاهش میزان فعال شدن انسولین از طریق مسیر پیام‌رسانی فسفاتیدیل ۳-کیناز (PI3k)^v می‌شود.^{۲۸} همان‌طور که در مطالعات انجام‌شده بر روی حیوانات و انسان‌ها نشان داده شده است، IR همراه با چاقی، ارتباط نزدیکی با میکروبیوتای روده دارد.^{۲۹،۳۰} پس از پیوند فلور روده با میکروبیوتای ناسالم در موش‌های بدون میکروب، افزایش چربی بدن و IR مشاهده‌شده است. بنابراین، می‌توان فرض کرد که پیوند یک میکروبیوتای ناسالم در یک فرد ممکن است منجر به اختلالات متابولیک شود. همان‌طور که ویرایز^{vi} و همکاران نشان دادند، پس از شش هفته از پیوند میکروبیوتای روده افراد سالم در بیماران مبتلا به MetS، افزایش حساسیت به انسولین و کاهش شاخص توده بدنی (BMI)^{vii} مشاهده شد.^{۳۰} ناتراز شدن همزیستی در میکروبیوتای روده و افزایش نفوذپذیری روده می‌تواند با فعال کردن سیستم ایمنی، نوعی التهاب مزمن با درجه پایین را ایجاد نماید. سیتوکین‌های پیش التهابی با عملکرد گیرنده انسولین تداخل می‌کنند و باعث ایجاد هیپرانسولینمی و IR می‌شوند. در واقع، هم در مطالعات انسانی و هم در مطالعات حیوانی مشخص شده است که با افزایش نفوذپذیری روده و در نتیجه ورود لیپوپلی ساکارید

بحث

۱. ارتباط میکروبیوتای روده با اختلالات متابولیک در PCOS

سندرم متابولیک (MetS)ⁱ مجموعه‌ای از اختلالات متابولیک، عمدتاً چاقی شکمی و IR، هم‌چنین اختلال در متابولیسم گلوکز، افزایش فشارخون و دیس‌لیپیدمی است که در حال حاضر تقریباً از هر پنج زن در سنین باروری، یک نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهد. با این وجود مطالعات نشان داده‌اند که تغییرات در فراوانی انواع میکروارگانیسم‌های روده می‌تواند باعث تغییر وضعیت اجزای MetS؛ از جمله افزایش میزان قند خون، فشارخون و چربی خون گردد.^{۲۰،۳۱} میکروبیوتای روده می‌تواند با تغییر مسیر سنتز تری‌متیل آمین، N-اکسیدⁱⁱ، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه و مسیر سنتز اسید صفراوی باعث بروز MetS و بیماری‌های مرتبط؛ نظیر نارسایی قلبی، تصلب شرایین، فشارخون بالا، فیروز میوکارد، انفارکتوس میوکارد و بیماری عروق کرونر شود.^{۳۲}

اخیراً نقش مهم میکروبیوتای روده در متابولیسم موردبررسی قرار گرفته است. مسیرهای متابولیکی مرتبط با میکروبیوتای روده می‌تواند به‌طور قابل توجهی بر سطوح التهاب، انسولین، متابولیسم گلوکز، متابولیسم لیپیدها و ترشحات هورمونی تأثیر بگذارد. عدم تعادل در ترکیب میکروبیوتای روده می‌تواند منجر به عوارض بارداری، پیامدهای نامطلوب بارداری، PCOS و آندومتريوزⁱⁱⁱ شود. هر چند که اختلالات موجود در میکروبیوتای روده و متابولیت‌ها ممکن است از عوامل اولیه دخیل در بروز PCOS نباشند، اما ناتراز شدن همزیستی در میکروبیوتای روده و اختلال در متابولیت‌های روده می‌تواند بر پیشرفت PCOS تأثیر بگذارد.^{۲۳،۳۴}

iv-Serine
v-Phosphoinositide 3-kinases
vi-Vrieze
vii-Body Mass Index

i-Metabolic Syndrome
ii-Trimethylamine N-oxide
iii-Endometriosis

چاقی، IR بالاتر و حساسیت به انسولین کمتری را نشان دادند.^{۴۵}

مقاومت به انسولین و چاقی ممکن است بر تنوع و ترکیب میکروبیوتای روده در زنان مبتلا به PCOS تأثیر بگذارد.^{۴۶} شواهد نشان می‌دهند که در زمینه ارتباط چاقی و میکروبیوتا، مجموعه‌ای از عوامل محیطی و ژنتیکی با ایجاد تغییر در محور روده-مغز و ایجاد التهاب مزمن منجر به بروز تغییر در میکروبیوتای روده شده و تغییرات میکروبیوتا با ایجاد اختلال در تعادل انرژی؛ در نهایت منجر به چاقی می‌شود.^{۴۷،۴۸} همچنین میکروبیوتای روده با تحت تأثیر قرار دادن کالری مصرفی و میزان جذب بدنی^{۴۹} و با تغییر در مسیر متابولیک و رفتار غذا خوردن (اشتها) افراد، تغییر در مسیر ایمنولوژیکی و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز و آدرنال می‌تواند در بروز چاقی نقش تعیین‌کننده‌ای را ایفا کند.^{۵۰} شواهد قانع‌کننده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهند که میکروبیوتای روده به‌طور فعال باعث افزایش وزن و تجمع چربی می‌شود و به‌طور غیرمستقیم شرایط التهاب با درجه پایین را حفظ می‌کند و بنابراین خطر بیماری قلبی-عروقی را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد کاهش فراوانی باکتریوئیدس و افزایش فریمیکوت در میکروبیوتای روده افراد چاق رخ می‌دهد.^{۵۱} رابطه بین میکروبیوتای روده و بافت چربی پیچیده بوده و ممکن است بر ایجاد تغییرات متابولیکی بافت‌های چربی سفید مرتبط با التهاب، یا فعالیت بافت‌های چربی قهوه‌ای و در نهایت مصرف انرژی و میزان وزن تأثیر بگذارد.^{۵۲} جالب توجه است که اختلال عملکرد بافت چربی می‌تواند بر رشد فولیکولی تأثیر بگذارد. در این خصوص محققان گزارش کرده‌اند که IL-10^x ترشح شده توسط سلول‌های چربی، رگ‌زایی ناشی از VEGF^{xi} را مختل می‌کند و باعث اختلال بیشتر در فولیکولونز می‌شود.^{۵۳} همچنین، سازوکارهای مولکولی در مورد آندروژن‌ها و عملکرد چربی در PCOS نیز اخیراً ذکر شده است. لرنر^{xii} و همکاران، نشان دادند که آندروژن اضافی می‌تواند چربی‌زایی قهوه‌ای را در موش‌ها مهار می‌کند و در نهایت با کاهش ترموژن سبب سرکوب عملکرد میتوکندریایی و کاهش بافت چربی قهوه‌ای می‌گردد.^{۵۴}

(LPS)ⁱ به گردش خون، سطح گلوکزⁱⁱ (FBS) و انسولین خون ناشتا (FINS)ⁱⁱⁱ افزایش می‌یابد.^{۳۱-۳۳} یکی دیگر از مسیرهای احتمالی ارتباط بین میکروبیوتای روده و IR، هورمون‌های گوارشی مانند گرلین و پپتید PYY^{iv} هستند که هر دو با IR و BMI همبستگی منفی دارند.^{۳۴-۳۶}

لیو^v و همکاران، سطح پایین‌تری از گرلین و PYY را در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان سالم گزارش کردند که همبستگی منفی معنی‌داری با دور کمر و تستوسترون داشت.^{۳۷} هرچند که میکروبیوتای روده ممکن است باعث تغییر ترشح این هورمون‌ها و در نهایت منجر به IR و هیپرانسولینمی شود.^{۳۸،۳۹} مکانیسم PCOS نه تنها محدود به اختلال عملکرد محور تخمدان - هیپوفیز - هیپوتالاموس نیست، بلکه محور مغز-روده را نیز درگیر می‌کند.^{۴۰} به نظر می‌رسد IR اجزای محور تخمدان - هیپوفیز - هیپوتالاموس را مختل می‌کند و IR در بافت تخمدان منجر به اختلال در سیگنال‌دهی متابولیک و به دنبال آن منجر هیپراندرژنمی و ظهور علائم بالینی در PCOS می‌شود.^{۴۱}

مطالعات متعددی ارتباط معناداری بین IR در بیماران PCOS و ناتراز شدن هم‌زیستی در روده را گزارش نموده‌اند. زنگ^{vi} و همکاران، تفاوت‌هایی را بین میکروبیوتای روده بیماران مبتلا به PCOS با و بدون IR گزارش کردند. در افراد مبتلا به PCOS و مقاومت به انسولین بالاترین سطح باکتریوئیداسه و کمترین سطح پری و تلام^{vii} در مقایسه با بیماران PCOS بدون IR مشاهده شد.^{۴۲} علاوه بر این، بیماران مبتلا به IR تفاوت قابل‌توجهی در فراوانی خانواده‌های رومینوکوکوس^{viii} و لاکنوپیراسه^{ix} در مقایسه با بیماران حساس به انسولین نشان دادند. جدول ۱ رابطه بین تغییرات در میکروارگانیسم‌های اصلی و شروع IR را خلاصه می‌کند.^{۴۳}

۱-۲- ارتباط میکروبیوتای روده با چاقی در PCOS

چاقی، به‌ویژه چاقی شکمی، از تظاهرات شایع PCOS است و شیوع آن به موقعیت جغرافیایی و قومیت بستگی دارد.^{۴۴} شواهد نشان می‌دهد که زنان مبتلا به PCOS و

- i-Lipopolysaccharide
- ii-Fasting Blood Sugare
- iii-Fasting Insulin
- iv-Peptide YY
- v-Liu
- vi-Zeng
- vii-Prevotellaceae
- viii-Ruminococcaceae
- ix-Lachnospiraceae

- x-Interleukin 10
- xi-Vascular Endothelial Growth Factor
- xii-Lerner

جدول ۲- مشخصات مطالعات انتخاب شده

نویسنده، سال	نوع مطالعه	جمعیت مطالعه	متغیر متابولیکی مورد بررسی	روش سنجش متغیر	یافته‌ها
ماریا و همکاران، ۱۸ ۲۰۱۸	مقطعی	۴۶ نفر به ۳ گروه: ۱۵ زن و ۱۶ زن و ۱۵ مرد	BMI, WC, WHR, FPG, FINS, HOMA-IR, TC, TG, LDL, HDL, BP.	ارزیابی جامع بالینی، پیکرسنجی و فیزیکی. جمع‌آوری خون و مدفوع انجام تست‌های بیوشیمیایی	فراوانی میکروبیوتای روده در زنان مبتلا به PCOS با فراوانی میکروبیوتای روده در زنان سالم متفاوت است و شاخص‌های چاقی با فراوانی میکروبیوتای روده در زنان مبتلا به PCOS مرتبط هستند.
جویری و همکاران، ۱۹ ۲۰۲۰	مقطعی	۵۸ نفر به دو گروه: ۲۷ زن چاق که مبتلا به PCOS و ۲۱ زن چاق سالم.	BMI, WC, WHR, FPG, FINS, HOMA-IR, TC, TG, LDL, HDL, BP, ALT.	پرسش‌نامه رژیم غذایی و میزان فعالیت بدنی، جمع‌آوری خون و انجام تست‌های بیوشیمیایی.	فراوانی میکروبیوتای روده در افراد چاق مبتلا به PCOS با فراوانی میکروبیوتای روده در افراد چاق سالم متفاوت است و تنوع میکروبیوتای روده در افراد چاق کمتر از افراد چاق سالم است.
لینگ و همکاران، ۲۰ ۲۰۲۰	مقطعی	۱۰۱ نفر به ۳ گروه: ۳۰ زن چاق و ۳۰ زن غیر چاق مبتلا به PCOS و ۳۰ زن سالم اما چاق.	FBG, HOMA-IR	ارزیابی جامع بالینی، پیکرسنجی و فیزیکی. جمع‌آوری خون و مدفوع انجام تست‌های بیوشیمیایی.	فراوانی و تنوع میکروبیوتای روده در بیماران PCOS کمتر از افراد سالم بود. میکروبیوتای تغییر یافته روده ممکن است با غنی‌سازی عملکردهای متابولیکی مختلف بر روی محیط روده میزبان تأثیر بگذارد تا در بروز و توسعه PCOS در زنان چاق و غیر چاق نقش داشته باشد.
ژوپینگ و همکاران، ۲۱ ۲۰۲۱	مقطعی	۸۷ نفر به دو گروه: ۵۴ زن که مبتلا به PCOS و ۳۳ نفر سالم.	BMI, WC, WHR, FPG, FINS, HOMA-IR, TC, TG, LDL, HDL, BP, AST.	ارزیابی جامع بالینی، پیکرسنجی و فیزیکی. جمع‌آوری خون و انجام آزمون‌های بیوشیمیایی	میکروبیوتای روده در بیماران PCOS به‌طور قابل‌توجهی در مقایسه با شاهد تغییر کرد و این تغییرات ارتباط نزدیکی با LDL داشت. میکروب‌های یوتای روده ممکن است از طریق مسیرهای متابولیکی متعدد بر سطح متابولیک بیماران PCOS تأثیر بگذارد و اختلال متابولیسم لیپید ممکن است عدم تعادل میکروبیوتای روده را تشدید کند.
روی و همکاران، ۲۷ ۲۰۱۷	مقطعی	۴۸ نفر به دو گروه: ۲۳ زن مبتلا به PCOS و ۱۵ نفر سالم.	BMI, WC, WHR, FPG, FINS, HOMA-IR, TC, TG, AST, ALT.	ارزیابی جامع بالینی، پیکرسنجی و فیزیکی. جمع‌آوری خون و مدفوع انجام آزمون‌های بیوشیمیایی	این مطالعه ارتباط بین میکروبیوتای روده و بهبود IR را در PCOS تأیید کرد.
یانهوآ و همکاران، ۲۱ ۲۰۲۱	حیوانی	۲۰ موش ماده SD به چهار گروه: موش PCOS با رژیم غذایی پرچرب، موش PCOS با رژیم غذای معمولی، موش سالم با رژیم غذایی پرچرب و موش‌های صحرایی سالم با رژیم غذایی معمولی، مدل PCOS موش با تزریق α -5 (83 DHT میکروگرم در روز) به مدت ۶ هفته القا شد.	Weight, FBG, FINS, HOMA-IR, TC, TG, LDL, HDL.	نمونه خون انجام آزمون‌های بیوشیمیایی	این نتایج نشان داد که DHT با رژیم غذایی پرچرب می‌تواند تنوع جامعه میکروب‌های روده را کاهش دهد. هر دو رژیم غذایی پرچرب و DHT می‌توانند فراوانی میکروب‌های روده را تغییر دهند. علاوه بر این، نشان داد که سطوح TG, FINS و HDL-C با تغییرات در میکروبیوتای روده مرتبط است.

ادامه جدول ۲-

نویسنده، سال	نوع مطالعه	جمعیت مطالعه	متغیر متابولیکی مورد بررسی	روش سنجش متغیر	یافته‌ها
لیانگ و همکاران، ۲۰۱۸ ^{۷۵}	کوهورت	۴۰ نفر که دو گروه: ۲۰ زن که مبتلا به PCOS و ۲۰ زن سالم.	BMI, WC, FBG, FINS, HOMA-IR, TC, TG, LDL, HDL.	جمع‌آوری خون انجام آزمون‌های بیوشیمیایی	زنان مبتلا به PCOS سطوح بالاتری از سطوح FINS و هم‌چنین ارزیابی مدل هموستاز بالاتری از مقادیر IR و سطح TG داشتند. تغییرات در میکروبیوتای روده ممکن است بر بروز PCOS و اختلالات متابولیکی آن نیز تأثیر بگذارد.
فانگ فنگ و همکاران، ۲۰۲۱ ^{۷۶}	مقطعی	۳۶ نفر به دو گروه: ۲۶ زن مبتلا به PCOS و ۱۰ نفر سالم.	BMI, WHR, FPG, FINS, HOMA-IR, TC, TG, LDL, HDL, BP, AST, ALT.	ارزیابی جامع بالینی، پیکرسنجی و فیزیکی. نمونه خون و انجام آزمون‌های بیوشیمیایی	نتایج نشان داد که فراوانی میکروب‌های روده در بیماران PCOS با IR و با فراوانی میکروبی در زنان سالم متفاوت است.
یانگ و همکاران، ۲۰۲۱ ^{۷۷}	حیوانی	۸۷ نفر به دو گروه: ۵۶ زن مبتلا به PCOS و ۳۱ زن سالم. و ۱۷ سر رت مدل به دو گروه: ۸ سر رت ماده PCOS و ۹ سرگروه شاهد.	Height, Weight, WC, HC, BMI, WHR, FPG, FINS, Homa-IR.	ارزیابی جامع بالینی، پیکرسنجی و فیزیکی. جمع‌آوری خون و مدفوع انجام آزمون‌های بیوشیمیایی	نتایج نشان داد حذف میکروبیوتای روده در فنوتیپ PCOS، IR را بهبود بخشید. موش‌های پیوند شده با مدفوع PCOS در ۱۰ هفته، IR نشان دادند اما PCOS نشان نداد. درمان مدل موش PCOS با CDCA متابولیسم گلوکز را بهبود بخشید.
جوییرا و همکاران، ۲۰۲۱ ^{۷۸}	مقطعی	۲۴ نفر مبتلا به PCOS.	BMI, WHR, FPG, FINS, HOMA-IR, BP, AST, ALT, TC, TG, LDL, HDL, کسر چربی کبد، سفتی کبد.	جمع‌آوری خون و مدفوع انجام آزمون‌های بیوشیمیایی و MRI برای کسر چربی کبدی قرار گرفتند.	نوجوانان چاق مبتلا به PCOS و استئاتوز کبدی تفاوت‌هایی در فراوانی میکروبیوتای روده دارند که با نشانگرهای متابولیک مرتبط است که نشان‌دهنده نقش اصلاح‌کننده میکروبیوتای روده در استئاتوز کبدی و PCOS است.

BMI, body mass index; **WC**, waist circumference; **HC**, hip circumference; **WHR**, waist-hip ratio; **FPG**, fasting plasma glucose; **FBG**, fasting blood glucose; **FINS**, fasting insulin; **IR**, insulin resistance; **HOMA-IR**, homeostasis model assessment for insulin resistance index, **DHT**, 5 α -dihydrotestosterone; **CDCA**, chenodeoxycholic aci. **ALT**, Alanine transaminase; **AST**, Aspartate transaminase; **LDL**, Low-density lipoprotein, **HDL**, High-density lipoprotein, **TG**, Triglycerides, **TC**, total cholesterol, **MRI**, Magnetic resonance imaging.

مبتلا به PCOS منجر به بهبود شاخص‌های متابولیک؛ از جمله نیم‌رخ لیپیدی شده است.^{۶۱}

۴-۱- ارتباط میکروبیوتای روده با بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)^{viii} و استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH)^{ix} در PCOS

بسیاری از تظاهرات متابولیک، مانند IR، هیپراندرژیسم و دیس‌لیپیدمی، در زنان مبتلا به PCOS مشابه تظاهرات متابولیک NAFLD و NASH است. علاوه بر این، شیوع بالای NAFLD را در زنان مبتلا به PCOS تأیید شده است.^{۶۲} این واقعیت که در زنان مبتلا به PCOS سطوح بالای آندروژن در ایجاد استئاتوز کبدی نقش دارد، به‌طور گسترده پذیرفته شده است.^{۶۳} در این خصوص در سال ۲۰۲۰، جانسون^x و همکاران، نشان داده‌اند که افزایش تستوسترون درون‌زا ناشی از لتروزول می‌تواند منجر به استئاتوز کبدی در موش‌های مبتلا به PCOS شود و همچنین دریافتند که هیپراندرژیسم سیگنال‌دهی پروتئین کیناز آلفا فعال شده با AMP (AMPK)^{xi} را در بافت کبدی تیمار شده با لتروزول مهار می‌کند. و در واقع به‌نوعی کنترل متابولیسم لیپید را در اختیار می‌گیرد.^{۶۴} جالب توجه است که جهش‌های مداوم ژن میتوکندریایی مانند استرس اکسیداتیو (OS)^{xiii} ممکن است به‌واسطه‌ی هیپراندرژیسم، IR و تجمع چربی منتج به بروز NAFLD و PCOS گردد.^{۶۵} با این حال، سازوکار دقیق NAFLD در بیماران PCOS هنوز مشخص نشده است.

در مطالعه دیگری که توسط جیبرا^{xiii} و همکاران، انجام شد نتایج نشان داد که فراوانی میکروب روده ممکن است در چربی‌زایی در کبد در افراد مبتلا به PCOS نقش داشته باشد؛ و این موضوع می‌تواند به‌عنوان یک هدف برای درمان این بیماری مورد توجه قرار گیرد.^{۶۶}

۵-۱- ارتباط میکروبیوتای روده با دیابت و بیماری قلبی-عروقی (CVDs)^{xiv} در PCOS

ویژگی‌های متابولیک PCOS می‌تواند منجر به انواع CVDs مانند فشارخون بالا، تصلب شرایین و بیماری عروق

اولیوراⁱ و همکاران نیز در مطالعه خود بر روی زنان مبتلا به PCOS دریافتند که به دلیل افزایش آدیپوسیتی مرکزی، بافت چربی قهوه‌ای کاهش یافته بود.^{۶۷} شواهد اخیر نشان داده است که بافت چربی قهوه‌ای می‌تواند به‌عنوان هدف درمانی برای درمان انواع اختلالات متابولیک شامل: اثرات ضد قند خون، ضد چربی خون و ضد چاقی در نظر گرفته شود.^{۶۸}

ماریاⁱⁱ و همکاران، نشان دادند که فراوانی میکروب‌های روده ممکن است در بروز PCOS نقش داشته باشد و این موضوع می‌تواند به‌عنوان یک هدف برای درمان این بیماری مورد توجه قرار گیرد. همچنین چاقی نیز به عوامل مؤثر در فراوانی میکروب‌های روده در بیماران PCOS تلقی می‌شود.^{۶۹}

۳-۱- ارتباط میکروبیوتای روده با دیس‌لیپیدمی در PCOS

دیس‌لیپیدمی به‌عنوان یک فنوتیپ متابولیک مهم در نظر گرفته می‌شود، هرچند که یک معیار تشخیصی نیست. گزارش شده است که شیوع دیس‌لیپیدمی در بیماران PCOS معادل ۷۰ درصد بوده و سطح کلسترول لیپوپروتئین کم چگال (LDL-C)ⁱⁱⁱ، کلسترول لیپوپروتئین بسیار کم چگال (VLDL-C)^{iv}، تری‌گلیسرید (TG)^v و اسید چرب آزاد افزایش یافته، در حالی که سطح کلسترول لیپوپروتئین با پرچگالی (HDL-C)^{vi} کاهش می‌یابد.^{۷۰،۷۱} وکر^{vii} و همکاران، نشان دادند که زنان مبتلا به PCOS نمایه چربی نامطلوب‌تری داشتند و در معرض خطر بیشتری برای رویدادهای بیماری عروق مغزی غیر کشنده بودند. به عبارتی دیگر دیس‌لیپیدمی بر پیامدهای طولانی‌مدت بیماران PCOS تأثیر می‌گذارد.^{۷۲} اما نکته جالب توجه این می‌باشد که میکروبیوتای روده در تنظیم متابولیسم چربی‌ها در بدن دخالت دارد و به‌عنوان عامل مؤثر در بیماری‌زایی دیس‌لیپیدمی در نظر گرفته شده است.^{۶۱} بنابراین ممکن است که میکروبیوتای روده در افراد مبتلا به PCOS در بروز اختلالات لیپیدی نقش ایفا کند. در این راستا یک مطالعه کار آزمایشی بالینی نشان داد که مصرف پروبیوتیک در افراد

viii-Nonalcoholic Fatty Liver Disease
ix-Nonalcoholic Steatohepatitis
x-Johnson
xi-AMP-activated Protein Kinase
xii-Oxidative Stress
xiii-Jobira
xiv-Cardiovascular Disease Symptoms

i-Oliveria
ii-Maria
iii-Low-Density Lipoprotein-cholesterol
iv-Very Low-Density Lipoprotein-cholesterol
v-Triglyceride
vi-High-Density Lipoprotein-cholesterol
vii-Wekker

۱-۲- متابولیت BAS

BAS، از جمله اسید کولیک که از کلاسترول در کبد تولید می‌شوند، با تورین و گلیسین کونژوگه می‌شوند تا اسیدهای صفراوی مزدوج اولیه را تشکیل دهند و سپس به روده منتقل شوند.^{۷۹} ناتراز شدن هم‌زیستی در میکروبیوتای روده در بیماران PCOS تایید شده است.^{۳۷،۸۰} مشخص شده است که باکتری باکترئیدس و لگاتس^{xi} که ژن هیدرولاز نمک صفراوی (BSH)^{xii} را بیان می‌کند، در زنان مبتلا به PCOS به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. در واقع BSH آنزیم اصلی است که BAS را در باکتری‌های روده دکونژوگه می‌کند. همچنین نشان داده‌اند که اسید گلیکوداکسی کولیک (GDCA)^{xiii} و تائوروسودوکسی کولیک اسید (TUDCA)^{xiv} به دلیل دکونژوگاسیون BSH در بیماران PCOS کاهش می‌یابد، به عبارتی اسیدهای صفراوی با افزایش ترشح IL-22^{xv} توسط روده می‌توانند PCOS را بهبود بخشند. علاوه بر این، برخی از BA ها به‌طور غیرمستقیم ترشح پپتید-۱ شبه گلوکاگون (GLP-1)^{xvi} را افزایش می‌دهند، در نتیجه قند خون را کاهش داده و راه درمانی مؤثری برای PCOS ارائه می‌کنند.^{۸۱،۸۲}

۲-۲- متابولیت SCFAs

اسیدهای چرب با زنجیره کربن با کمتر از ۶ اتم کربن؛ بر اساس طول دم آلیفاتیک به‌عنوان SCFAs طبقه‌بندی می‌شوند. SCFA ها از فیبرهای غذایی مانند اولیگو فروکتوز و نشاسته هستند که از مواد غذایی مشتق می‌شوند و توسط میکروب‌های روده تخمیر می‌شوند. هیچ آنزیم گوارشی انسانی برای فیبر غذایی وجود ندارد. در سکوم، کولون و مدفوع که مکان‌های تخمیر اولیه هستند،^{۸۳،۸۴} غلظت استات، پروپیونات و بوتیرات بالاترین است و نقش اصلی را در متابولیسم SCFA ها از طریق دو نوع گیرنده اسید چرب (FFARs)^{xvii} ایفا می‌کنند: FFAR3^{xviii} (GPR41)^{xix} و FFAR2^{xx} (GPR43)^{xxi}.

کرومر قلب شود.^{۶۱} بر این اساس، اختلال عملکرد میتوکندری نیز ممکن است در CVDs زنان PCOS نقش داشته باشد، زیرا سلول‌های قلبی به انرژی زیادی نیاز دارند که میتوکندری مسئول تأمین آن می‌باشد.^{۶۷} علاوه بر تأثیر IR، چاقی و دیس‌لیپیدمی، سطوح مازاد آندروژن منجر به بروز CVDs می‌شود. هیپراندرژیسم ممکن است سیستم عصبی سمپاتیک را توسط گیرنده ملانوکورتین-۴ (MC4R)؛ⁱ؛ اسید هیدروکسی ایکوزاتترانوئیک-۲۰ⁱⁱ (MC4R)؛ⁱⁱⁱ؛ اسید هیدروکسی ایکوزاتترانوئیک-۲۰^{iv} (Hydroxyeicosatetraenoic acid-20) و OS فعال کند.^{۶۸} ایوپگلوⁱⁱⁱ و همکاران، نشان دادند که فراوانی میکروب‌های روده ممکن است در بروز خطرات CVDs در بیماران PCOS و افراد مصرف‌کننده قرص‌های خوراکی ضدبارداری (OCP)^{iv} نقش داشته باشد.^{۶۹} همچنین متابولیت TMAO^v در زنان مبتلا به PCOS در بروز CVDs می‌تواند نقش داشته باشد.^{۷۰} در زمینه T2DM، در سال ۲۰۲۱، نتایج دو آن^{vi} و همکاران نشان داد که فراوانی میکروب‌های روده ممکن است در بروز PCOS و T2DM نقش داشته باشد.^{۷۱}

۲. اهمیت میکروبیوتای روده و متابولیت‌های

وابسته در تشخیص و درمان PCOS

بیماران PCOS با ناتراز شدن هم‌زیستی در میکروبیوتای روده و ترکیب غیر طبیعی برخی از متابولیت‌ها، مانند اسیدهای صفراوی اولیه (BAS)^{vii}، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs)^{viii}، اسیدهای آمینه با زنجیره شاخه (BCAAs)^{ix}، سرامیدها^x و TMAO مواجه هستند. مولکول‌های TMAO از کلاسترول مشتق شده و می‌توانند توسط باکتری‌های روده دوباره متابولیزه شوند. متابولیت‌های SCFA، BCAA و TMAO توسط بدن انسان قابل سنتز نیستند، اما می‌توانند طی گوارش تولید شده و با باکتری‌های روده در بدن، تعاملی سازنده داشته باشند.^{۸۴-۸۷} در زیر به اهمیت این متابولیت‌ها و نقش متابولیکی آن‌ها می‌پردازیم.

xi-Bacteroides Vulgatus
xii-Bile Salt Hydrolase
xiii-Glycodeoxycholic Acid
xiv-Tauroursodeoxycholic Acid
xv-Interleukin-22
xvi-Glucagon-like Peptide-1
xvii-Free Fat Acid Receptors
xviii-Free Fatty Acid Receptor 3
xix-G protein-coupled Receptor41
xx-Free Fatty Acid Receptor 2
xxi-G protein-coupled Receptor43

i-Melanocortin 4 Receptor
ii-Hydroxyeicosatetraenoic Acid-20
iii-Eyupoglu
iv-Oral Contraceptive Pills
v-Trimethylamine N-oxide
vi-Duan
vii-Bile Acides
viii-Short-chain Fatty Acids
ix-Branched-chain Amino Acids
x-Ceramide

T2DM مرتبط است. این نتایج نشان می‌دهد که BCAA ممکن است در بروز PCOS دخیل باشند یا به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای PCOS عمل کنند.^{۹۶،۹۷}

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۲، نقش متابولیسم افزایش یافته اسیدهای آمینه، به‌ویژه BCAAs، در بیماری‌زایی PCOS مورد حمایت قرار گرفت.^{۹۸} در این خصوص تخریب غیرطبیعی BCAA در سلول‌های گرانولوزای تخمدان بیماران PCOS دال بر اثر محرک BCAAs در پیشروی PCOS می‌باشد.^{۹۹} با این حال، یافته‌های مربوط به اثرات BCAA بر وضعیت متابولیکی از جمله IR متناقض است و سازوکارهای احتمالی متعددی وجود دارد که از طریق آن‌ها BCAA به IR کمک می‌کند.^{۱۰۰} برخی از متابولیت‌های مشتق شده از متابولیسم غیرطبیعی BCAA ممکن است عملکرد میتوکندری سلول β را مختل کند.^{۱۰۱} همچنین، BCAA ها ممکن است بیان ژن‌های پیش التهابی دخیل در ایجاد IR را القا کنند.^{۱۰۲} از آنجایی که برخی از میکروبیوتای روده می‌توانند مقدار معینی از BCAA را در داخل بدن سنتز کنند، ناتراژ شدن هم‌زیستی در میکروبیوتای روده ممکن است از طریق مسیر BCAA به بهبود علائم PCOS کمک کند. به‌عنوان مثال، پدرسین^{viii} و همکاران، گزارش دادند که پروتلا کوپری^{ix} و باکترئیدس ولگاتس می‌توانند به عنوان سنتزکننده‌های اصلی BCAA در روده انسان عمل کنند. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، باکتری باکترئیدس ولگاتس نیز در روده بیماران PCOS به وفور یافت می‌گردد.^{۱۰۲} آن‌ها نشان دادند که پروتلا کوپری نه تنها قادر به القا IR است بلکه سبب تشدید علائم عدم تحمل گلوکز و افزایش سطوح BCAA در گردش می‌شود.^{۱۰۴}

۲-۴- متابولیت‌های سرآمیدها

سرآمیدها از تراکم پالمیتول کوآ^x و سرین، پس از کاتالیز آنزیمی چهار مرحله‌ای، تولید می‌شوند. به طور خاص، پالمیتویل-CoA^{xi} و سرین توسط پالمیتوئیل ترانسفراز^{xiii} به ۳-کتوسفینگانین^{xiii} تبدیل می‌شوند که به سرعت به اسفنگانین تبدیل می‌شود و با اسید چرب ترکیب می‌شود تا دی هیدروسرآمیدها را تولید کند. در نهایت، تحت

گزارش شده است که ترکیب SCFA ها بین افراد سالم و بیماران مبتلا به MetS به دلیل تغییر در میکروبیوتای روده متفاوت است. کوینⁱ و همکاران و کارلسونⁱⁱ و همکاران، گزارش کردند که نسبت بیشتری از کلاستریدیل‌ها و غلظت کمتر بوتیرات در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ وجود دارد.^{۸۶،۸۷} علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که فراوانی برخی از اجزای میکروبیوتای روده، از جمله باکترئیدس و گونه فیرمیکوت در بیماران مبتلا به PCOS متفاوت است.^{۸۸} در زنان مبتلا به PCOS و IR عدم تعادل در میکروبیوتای روده ممکن هست منجر به تغییر در محتوای SCFAs شود.^{۸۹}

برخی از اثرات فعال‌سازی FFAR3 و FFAR2 نشان می‌دهد که SCFAs ممکن است نقش حیاتی در بیماری‌زایی PCOS داشته باشد. به‌عنوان مثال، مطالعه‌ای نشان داد که فعال‌سازی FFAR2 می‌تواند ترشح GLP-1 و پپتید PYY را تحریک کند.^{۹۰} به‌علاوه فعال‌سازی FFAR3 می‌تواند بیان mRNA لپتینⁱⁱⁱ را افزایش دهد.^{۹۱} به عبارتی هورمون‌های روده‌ای مذکور می‌توانند به طور مستقیم چاقی را بهبود بخشند و به‌طور غیرمستقیم از طریق محور روده-مغزی با عبور از سد خونی-مغزی عمل کنند و بر هیپوتالاموس برای سرکوب اشتها تأثیر بگذارند.^{۹۲} علاوه بر این، مطالعه‌ای نشان داد که SCFA ها ممکن است با تغذیه فیبر قابل تخمیر موش (اینولین)^{iv} حساسیت به انسولین را افزایش دهند و T2DM را از طریق IL-22 بهبود بخشند.^{۹۳} شایان ذکر است که اثرات مذکور برای SCFAs ممکن است نشان‌دهنده نقش متابولیکی این متابولیت‌ها در بیماری‌زایی PCOS باشد.

۲-۳- متابولیت BCAA

اسیدهای آمینه BCAA، شامل لوسین^v، ایزولوسین^{vi} و والین^{vii} به‌عنوان آمینواسیدهای ضروری هستند که از طریق غذاهای پروتئینی مانند شیر، تخم‌مرغ و گوشت دریافت می‌شوند.^{۹۴} از طرفی، مشخص شده است که BCAA در اثرات آنابولیک بر وزن بدن، سنتز پروتئین عضلانی و هموستاز گلوکز نقش دارد.^{۹۵} از سوی دیگر، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که BCAA با IR، چاقی و حتی

viii-Pedersen
ix-Prevotella copri
x-Palmitoyl-CoA
xi-Palmitoyl-CoA
xii-Palmitoyltransferase
xiii-Ketosphinganine-3

i-Qin
ii-Karlsson
iii-Leptin
iv-Inulin
v-Leucine
vi-Isoleucine
vii-Valine

مرتبط است و سطوح بالاتر TMAO با حساسیت به انسولین مرتبط است.^{۱۱۶}

علاوه بر این، TMAO یک متابولیت بالقوه در بیماری‌زایی PCOS در نظر گرفته می‌شود. در یک مطالعه آینده‌نگر روی ۲۷ بیمار چاق مبتلا به PCOS، برای اولین بار مشخص شد که TMAO و پیش‌سازهای آن در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان سالم افزایش می‌یابد که به نظر می‌رسد نشان‌دهنده ارتباط TMAO با هیپراندرژیسم در PCOS باشد.^{۱۱۷} جالب توجه است که افزایش سطح TMAO پلازما ممکن است با بیماری‌زایی PCOS مرتبط باشد.^{۱۱۸} بنابراین، هر چند که TMAO ممکن است یک نشانگر زیستی بالقوه برای PCOS باشد اما تأیید ارتباط بین TMAO و PCOS هنوز نیازمند مطالعات بیشتری است.

تأثیری که ناتراز شدن هم‌زیستی در میکروبیوتا و متابولیت‌های حاصل از آن بر روی PCOS می‌گذارد در شکل ۱ نشان داده شده است.

۳. نقش متابولیکی میکروبیوتای روده در PCOS

از طریق تحریک مسیر التهابی

التهاب مزمن ناشی از ناتراز شدن هم‌زیستی میکروبیوتای روده ممکن است با ایجاد PCOS و اختلالات متابولیکی در این افراد مرتبط باشد. اختلالات میکروبی روده می‌تواند روند تولید LPS را تسریع کند و تولید عوامل التهابی $TNF-\alpha^x$ ، $IL-6^{xi}$ افزایش دهد که این عوامل منجر به IR می‌گردد.^{۷۰} با در نظر گرفتن سازوکار مولکولی در این فرآیند، $IL-6$ ، از طریق سلول‌های کمکی $Th 17^{xii}$ می‌توانند عوامل پیش التهابی ترشح کرده و منجر به پیامدهای نامطلوب هیپراندرژیسم، IR و اختلالات تخمک‌گذاری شوند و همچنین نقش حیاتی در ایجاد چاقی دارند که مسئول رشد غیر طبیعی فولیکول‌های طبیعی است.^{۱۱۹}

اثر دی‌هیدروسرامید دساجوران، سرامیدها سنتز می‌شوند که مسیر سنتز *de novo* برای تولید سرامید است.^{۱۲۰}

ارتباط بین سرامیدها و IR تأیید شده است. مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۹ نشان داد که کمبود سرامیدها می‌تواند IR را با قرار دادن یک پیوند دوگانه حفظ شده در اسکلت شیمیایی سرامیدها کاهش دهد و سرامیدها را به دی‌هیدروسرامیدها تبدیل کند.^{۱۲۱} در واقع، نشان داده شده است که سرامیدها ممکن است با مسدود کردن مکان‌های مختلف، عملکرد انسولین را مهار کنند.^{۱۲۲}

برخی از مطالعات نشان داده‌اند که ناتراز شدن هم‌زیستی میکروبیوتای روده با غلظت بالای سرامیدها همراه است که منجر به یک سری اختلالات متابولیکی می‌شود. جانسونⁱ و همکاران، نشان دادند که باکترئوئیدس می‌تواند اسفنگولیپیدⁱⁱ تولید نموده و بر تولید سرامیدها در میزبان تأثیر بگذارد.^{۱۲۳} کایسرⁱⁱⁱ و همکاران همچنین دریافتند که سرامیدها با میکروبیوتای روده در افراد چاق مرتبط هستند.^{۱۲۴} در واقع فعال شدن $HIF-2^{iv}$ با هیپوکسی روده در بیماران چاق می‌تواند سطح سرامیدها را افزایش داده و IR را تشدید کند.^{۱۲۵} بر این اساس، از آنجا که سرامیدها می‌توانند منجر به IR شوند و با بیماری‌های متابولیک مرتبط هستند، ممکن است بین PCOS و سرامیدها ارتباط وجود داشته باشد.

۲-۵- متابولیت TMAO

TMAO از تری متیل آمین (TMA)^v منشاء می‌گیرد که از اجزای رژیم غذایی مانند ال-کارتینین^{vi}، کولین^{vii} و سایر ترکیبات حاوی کولین در روده تولید می‌شود. سپس TMA از روده به گردش خون ورید کبدی جذب می‌شود، جایی که TMAO توسط فلاوین منواکسیژناز ۳ (FMO3)^{viii} در کبد تولید می‌شود.^{۱۲۶} مطالعات مختلف نشان داده‌اند که TMAO در بسیاری از بیماری‌های متابولیک مانند CVDs و T2DM نقش دارد.^{۱۲۷،۱۲۸} اخیراً مشخص شده است که TMAO و متابولیت‌های مرتبط با آن ممکن است با خطر IR مرتبط باشند.^{۱۲۹} در سال ۲۰۱۹، هایانزا^{ix} و همکاران، نشان دادند که TMAO ناشی از رژیم غذایی با بهبود IR در افراد چاق

i-Johnson

ii-Sphingolipid

iii-Kayser

iv-Hypoxia-inducible Transcription Factor-1

v-Trimethylamine

vi-L-Carnitine

vii-Choline

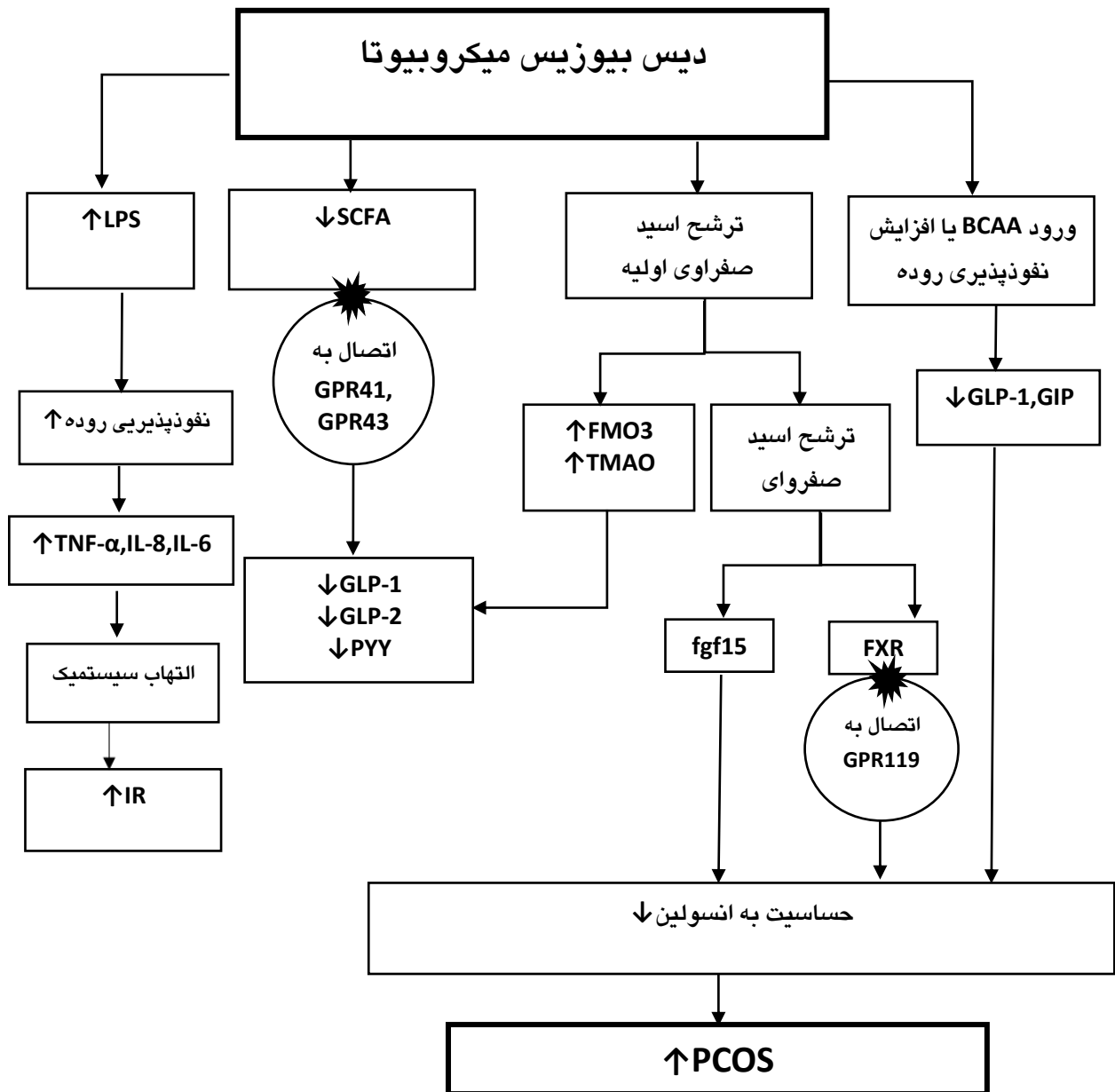
viii-Flavin-containing Monooxygenase 3

ix-Heianza

x-Tumor Necrosis Factor Alpha

xi-Interleukin-6

xii-T Helper 17



شکل ۱- تاثیر ناتراز شدن همزیستی در میکروبیوتا روده در مسیرهای متابولیکی و غیر متابولیکی مرتبط با PCOS.

GPR43: Gprotein coupled receptor 43, **GPR41:** G-protein-coupled receptor41, **TMAO:** trimethylamine N-oxide, **FMO3:** Flavin monooxygenase 3, **LPS:** lipopolysaccharides, **IL-6:** Interleukin-6, **IL-8:** Interleukin-8, **TNF- α :** Tumor necrosis factor alpha, **GLP-1:** glucagonlike-peptide 1. **GLP-2:** Glucagonlike-Peptide 2, **PYY:** intestinal peptide YY, **FXR:** farnesoid X receptor, **Fgf15:** fibroblast growth factor 15, **GIP:** glucose-dependent insulinotropic polypeptide, **SCFA:** short chain fatty acid, **BCAA:** branched-chain amino acids. **IR:** Insulin Resistance, **PCOS:** Polycystic ovary syndrome.

روده، سیتوکین های پیش التهابی بیشتری تولید می کند و افزایش سیتوکین های پیش التهابی مانند TNF- α و INF- γ ، اتصال محکم بین سلول ها را از بین می برد و باعث آزاد شدن

یکی از سازوکار های دیگر میکروبیوتای روده در ایجاد PCOS این است که ممکن است ناتراز شدن همزیستی در میکروبیوتای روده در فرآیند مختل کردن یکپارچگی مخاط روده واسطه شود. ناتراز شدن همزیستی در میکروبیوتای

PCOS می‌باشد که از طریق LPS ایجاد می‌گردد. برخی از محققان بر این باورند که IR، حلقه مرکزی در متابولیسم غیرطبیعی PCOS است و باعث ایجاد حالت التهابی مزمن در بیماران مبتلا به PCOS می‌شود. انتشار کم فاکتورهای التهابی در طولانی مدت می‌تواند باعث افزایش هیپرآندروژنیسم و چاقی در بیماران PCOS شود. برعکس، سطوح بالای آندروژن در بیماران PCOS نیز باعث افزایش التهاب می‌شود. مطالعه‌ای نشان داد که آندروژن مسیر سیگنالینگ ERK1/2/NF-kB^v را فعال می‌کند و پاسخ سلول‌های چربی به LPS را افزایش می‌دهد که منجر به افزایش ترشح IL-6 می‌شود.^{۱۲۶}

از سویی تنوع میکروبیوتای روده عامل مهمی برای سلامت میزبان است. میکروبیوتای روده با توجه به تعامل آن‌ها با میزبان به سه دسته تقسیم می‌شوند: باکتری‌های مفید، باکتری‌های شرطی شده و باکتری‌های مضر. باکتری‌های مفید شامل لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم^{vi} هستند که می‌توانند منجر به مهار میکروارگانیزم‌های مضر، تقویت سیستم ایمنی، سنتز ویتامین‌ها، مهار تومورها، تسکین واکنش‌های آلرژیک و کاهش باکتری‌های عفونت‌زا شوند. باکتری‌های مضر شامل: استافیلوکوکوس^{vii}، سالمونلا^{viii} و کامپیلوباکتر^{ix} هستند که سموم تولید کنند. باکتری‌های فرصت طلب عبارتند از: انتروباکتر^x و اشریشیا.^{۱۲۷} همچنین مشخص شده است که حرکت غیرطبیعی روده یا اختلال در عملکرد سیستم ایمنی در مجرای روده و مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی یا داروهای ضد تومور اثر نامطلوبی بر میکروبیوتای روده دارند و در نهایت ممکن است منجر به PCOS و اختلالات متابولیکی مرتبط شوند.^{۱۲۸}

۵. اختلال متابولیک، رویکردهای درمانی PCOS و میکروبیوتای روده

شواهد نشان داده است که از دیدگاه متابولیک رویکردهای درمانی مختلفی برای PCOS نیز وجود دارد و باکتری‌های روده بخش مهمی از این فرآیند هستند.^{۱۲۹،۱۳۰} داروهای رایج مصرفی در افراد مبتلا به PCOS شامل

طولانی مدت بیشتر عوامل پیش التهابی و به دنبال آن افزایش نفوذپذیری روده می‌شود که این عامل، PCOS را تشدید می‌کند.^{۱۲۰}

مطالعه دیگری نشان می‌دهد که افزایش نفوذپذیری مخاط روده باعث ارتقاء LPS به گردش خون عمومی و واسطه التهاب مزمن می‌شود که مسئول PCOS است.^{۱۳۱} بیلوفیلا وادزورسیⁱ یک باکتری مضر مربوط به پروفاز پاسخ التهابی و ارتباط نزدیکی با شکل‌گیری انواع بیماری‌های التهابی دارد.^{۱۳۱} شواهد نشان می‌دهد، سطح بیلوفیلا وادزورسی در موش‌های تحت پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) نسبت به زنان مبتلا به PCOS بیشتر است و بنابراین ممکن است که بیلوفیلا وادزورسی از طریق فرآیند التهابی در بیماری‌زایی PCOS شرکت داشته باشد. همچنین مشخص شده است که فراوانی باکترئیدس و لگاتس در روده بیماران PCOS افزایش یافته و از طرفی سطح اسید صفراوی، اسید تائوروسودوکسی کولیک و اسید گلی کودوکسی کولیک، که به عنوان متابولیت‌های باکتری‌های روده شناخته می‌شود، کاهش یافته و همچنین IL-22 نیز کاهش یافته است. بنابراین پیشنهاد می‌شود که سازوکار IL-22 با بهبود IR در PCOS و عملکرد تخمدان ممکن است با مهار پاسخ التهابی سلول‌های گرانولوزای تخمدان مرتبط باشد.^{۱۳۲}

۴. نقش میکروبیوتای روده در بروز PCOS از طریق تحریک تولید توکسینⁱⁱ

ارتباط بین PCOS و میکروبیوتای روده عمدتاً به انتشار اندوتوکسینⁱⁱⁱ ها و التهاب روده نسبت داده می‌شود. سلول‌های انترواندوکترین^{iv} (کمتر از ۱ درصد از کل سلول‌های اپیتلیال دستگاه گوارش) هورمون‌های روده را ترشح می‌کنند که نقش مهمی در شبکه‌های هورمونی دارند. اکنون بیش از ۳۰ هورمون روده‌ای از این دست شناسایی شده است که بیانگر این است که رفتار خوردن و تحرک دستگاه گوارش به طور مشترک توسط تولید هورمون روده تنظیم می‌شود.^{۱۳۳،۱۳۴} همچنین گزارش شده است که باکتری‌های گرم منفی به دلیل تولید لیپوپلی ساکارید به عنوان اندوتوکسین‌های باکتریایی باعث التهاب در روده می‌شوند.^{۱۳۵} مشخص گردیده است که IR عامل مهمی در

v-Extracellular signal-regulated kinase 1/2 /Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer
vi-Bifidobacterium
vii-Staphylococcus
viii-Salmonella
ix-Campylobacter
x-Enterobacter

i-Bilophila Wadsworthia
ii-Toxin
iii-Endotoxin
iv-Entero-endocrine

می‌تواند تغییراتی در فراوانی میکروبیوتای روده در بیماران چاق و مبتلا به PCOS ایجاد کند. به طور خاص، مصرف OCP باعث کاهش تعداد باکتری‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم و افزایش تعداد باکتری‌های کلاستریدیوم^{vi} و اشرشیا کلی^{vii} در میکروبیوتای روده بیماران چاق و مبتلا به PCOS شد.^{۱۳۰} در همین راستا، مطالعه‌ای نشان داد که استفاده از OCP می‌تواند تأثیرات متفاوتی بر میکروبیوتای روده داشته باشد. استفاده از OCP می‌تواند باعث کاهش تعداد باکتری‌های لاکتوباسیلوس و افزایش تعداد باکتری‌های /نتروباکتر شود. همچنین، استفاده از OCP می‌تواند باعث کاهش تنوع میکروبیوتای روده شود.^{۱۳۱} نتایج مطالعه دیگری نشان داد که OCP می‌تواند تأثیرات متفاوتی بر متابولیسم گلوکز و لیپید در زنان مبتلا به PCOS داشته باشند.^{۱۳۷،۱۳۸}

متفورمین یکی دیگر داروهای تجویز شده در بیماران مبتلا به PCOS می‌باشد، در این راستا توالی‌یابی و تجزیه و تحلیل میکروبیوتای روده نشان داد که در موش‌های مبتلا به PCOS که تحت درمان با متفورمین قرار گرفته‌اند بیفیدوباکتریوم افزایش یافته، اما پروتئوباکتریا^{viii}، هلیکوباکتر^{ix} کاهش یافته است. از آنجایی که میکروبیوتای روده با عوامل التهابی همبستگی دارد. نتایج نشان داد که متفورمین، PCOS را از طریق مسیرهای ضد التهابی و تعدیل میکروبیوتای روده کاهش می‌دهند که ممکن است به درمان بالینی بالقوه این بیماری کمک کند.^{۱۳۹}

مطالعات محدودی در زمینه داروهای مربوط به درمان ناباروری در بیماران مبتلا به PCOS وجود دارد. با توجه به این که تغییرات میکروبیوتای روده منجر به تغییرات فاکتورهای التهابی می‌گردد و از سوی کاهش IL-10 منجر به OS در PCOS، التهاب و سنتز آندروژن می‌شود در مطالعه‌ای مشخص گردید که کلوامیفن سیترا، IL-10 را تنظیم کرده و نرخ بارداری و تخمک‌گذاری را در زنان مبتلا به علائم PCOS افزایش می‌دهد.^{۱۴۰}

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۰ انجام شد، افراد مبتلا به صورت تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند: گروه اول دریافت‌کننده داروی متفورمین، گروه دوم دریافت‌کننده متفورمین و ویتامین D، گروه سوم دریافت‌کننده متفورمین و

داروهای: هورمونی، پایین آورده قند خون و داروهای درمان ناباروری می‌باشد. در ذیل به نقش هم‌زمان رویکردهای درمانی، اختلالات متابولیسی و تغییر میکروبیوتای روده پرداختیم.

مداخلات سبک زندگی مانند رژیم غذایی سالم، تمرینات بدنی و مداخلات رفتاری مانند تنظیم استرس و چرخه خواب برای بهبود علائم PCOS به عنوان اولین خط درمان برای PCOS توصیه می‌شوند. تغییرات در سبک زندگی می‌تواند بهبودی در علائم PCOS و باکتری‌های روده ایجاد کند.^{۱۳۱} در مطالعه‌ای که توسط رودریگزⁱ و همکاران، بر روی تأثیر رژیم غذایی و سبک زندگی بر باکتری‌های روده در مدل موش PCOS انجام شد. نتایج نشان داد که رژیم غذایی با فراوانی چربی و کمبود فیبر می‌تواند باعث افزایش باکتری‌های غیرمفید و مضر در روده شوند. همچنین، مصرف رژیم غذایی با فراوانی فیبر و مواد غذایی سالم می‌تواند بهبودی در باکتری‌های مفید روده ایجاد کند.^{۱۳۲} طی مطالعه‌ای اثبات شد که بیماران PCOS که فیبر رژیمی، ویتامین D و ویتامین E کمتری مصرف می‌کنند، سطوح پایین‌تری از باکتری‌های تولیدکننده GABAⁱⁱ دارند که ممکن است باعث ایجاد PCOS از طریق محور روده-مغز شود.^{۱۴۰} قرص‌های ضد بارداری خوراکیⁱⁱⁱ (OCP)، که یکی از درمان‌های رایج در مدیریت PCOS می‌باشد، می‌تواند اثرات متفاوتی بر نیم‌رخ متابولیسی در زنان مبتلا به PCOS داشته باشد. این داروها حاوی استروژن و پروژسترون‌های نسل سوم هستند که می‌توانند باعث کاهش وزن و کاهش سطح انسولین در زنان مبتلا به PCOS شوند. از طرف دیگر، OCP می‌تواند باعث افزایش وزن و افزایش سطح انسولین در زنان مبتلا به PCOS شود.^{۱۳۳} نتایج مطالعه‌ای نشان داده است که مصرف OCP تأثیری بر میکروبیوتای روده ندارد، اما می‌تواند تغییراتی در متابولیسم آمینواسیدها در دختران چاق مبتلا به PCOS ایجاد کند. به طور خاص، مصرف OCP باعث افزایش سطح برخی آمینواسیدها مانند لوسین و ایزولوسین و کاهش سطح برخی دیگر مانند آرژنین^{iv} و هیستیدین^v در سرم دختران چاق مبتلا به PCOS شد.^{۱۳۴} در مقابل نتایج مطالعه دیگری نشان داد که مصرف OCP

vi-Clostridium
vii-Escherichia coli
viii-Proteobacteria
ix-Helicobacter

i-Rodriguez
ii-Gamma-aminobutyric Acid
iii-Oral Contraceptive
iv-Arginine
v-Histidine

یا سین بیوتیک‌ها را نه تنها به عنوان بهبود شاخص‌های متابولیک مانند FBS و TG معرفی نمود، بلکه عوامل هورمونی و التهابی مانند تستوسترون، hsCRPⁱⁱ، نیتریک اکسیدⁱⁱⁱ و OS را متأثر از آن‌ها دانست.^{۱۵۱}

ژانگ^{iv} و همکاران گزارش دادند که میکروب‌های بیفیدوباکتریوم لاکتیس^v می‌توانند رشد میکروب‌های تولیدکننده SCFAs را افزایش دهند. بنابراین، آن‌ها به این نتیجه رسیدند که پروبیوتیک بیفیدوباکتریوم لاکتیس ممکن است PCOS را با تأثیر بر تولید SCFAs بهبود بخشند که به نوبه خود بر ترشح پپتیدهای روده-مغز، از جمله گرلین و PYY تأثیر می‌گذارد.^{۱۵۲}

FMT به عنوان یک درمان جدید با بهبود و بازسازی میکروبیوتای روده، به هدف درمان بیماری‌ها مد نظر قرار داده شده است. یک مطالعه نشان داد که FMT در موش‌های PCOS که در معرض میکروب‌های روده سالم قرار گرفتند، منجر به بهبود شاخص متابولیکی FBS، لیپید و FINS گردیده و بهبود IR شده است.^{۸۰}

۶. نتیجه‌گیری

ناتراز شدن هم‌زیستی در میکروبیوتای روده که در PCOS رخ می‌دهد، منجر به کاهش تنوع باکتریایی می‌شود و فراوانی برخی از گونه‌های باکتریایی باعث اختلالات متابولیکی می‌شود. شواهد کنونی بر نقش متقابل میکروبیوتای روده و اختلالات متابولیک در بروز و درمان PCOS اشاره کرده‌اند. همچنین مطالعات حاکی از این بودند که بسیاری از رویکردهای درمانی از طریق تغییر در میکروبیوتای روده منجر به بهبود در شاخص‌های متابولیک می‌شوند.

سپاسگزاری: این مطالعه با حمایت مالی پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اجرا گردید. (شماره گرنت ۴۳۰۰۶۷۰۴-۴)

تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

لتروزول و گروه چهارم دریافت متفورمین، ویتامین D و لتروزول بودند. نمونه‌های مدفوع آن‌ها در ابتدا و پس از ۱۲ هفته درمان برای بررسی تغییرات متابولیکی و میکروبیوتای روده بررسی شدند. نتایج نشان داد که درمان‌های متفاوت می‌توانند تغییراتی در فراوانی میکروبیوتای روده در افراد مبتلا به PCOS ایجاد کنند. به طور خاص، دریافت لتروزول باعث کاهش تعداد باکتری‌های لاکتوباسیلوس و افزایش تعداد باکتری‌های کلاستریدیوم و اشرشیاکلاسی در میکروبیوتای روده افراد مبتلا به PCOS شد.^{۱۴۱}

استاتین‌ها یکی از پرمصرف‌ترین داروها برای دیس‌لیپیدی هستند که باعث کاهش تستوسترون در بیماران PCOS می‌شوند. به عنوان مثال، نتایج یک مطالعه فراتحلیل در سال ۲۰۲۱ نشان داد که آتورواستاتین می‌تواند تستوسترون تام، شاخص آندروژن آزاد، آندروستندیون و دهیدرواپی آندروسترون سولفات (DHEAS) را در زنان PCOS کاهش دهد.^{۱۴۲} و سیمواستاتین همراه با متفورمین توانایی بهتری در کاهش تستوسترون تام، نسبت به LH:FSH و کلسترول LDL نشان می‌دهد.^{۱۴۳} علاوه بر این گزارش شده است که ال کارنیتین، عملکرد غدد درون‌ریز و فولیکولوزن را با کاهش التهاب، OS و آپوپتوز در مطالعات حیوانی PCOS بهبود می‌بخشد.^{۱۴۴} یک کارآزمایی بالینی در سال ۲۰۲۱ ناپید نمود که مکمل ۱۲ هفته‌ای ال کارنیتین می‌تواند IR را در بیماران PCOS چاق بهبود بخشد.^{۱۴۵} ال کارنیتین از طریق کنترل متابولیسم باکتری، عملکرد میتوکندری، تخمیرپذیری فیبر و SCFAs نقش مهمی در محافظت از میکروبیوتای روده دارد.^{۱۴۶} پروبیوتیک‌ها به عنوان مکمل‌های غذایی میکروبی زنده تعریف می‌شوند که باکتری‌های روده میزبان را شکل داده و متعادل می‌کنند.^{۱۴۷} بسیاری از عملکردهای پروبیوتیک‌ها، از جمله: محافظت از سد روده، بهبود IR و تنظیم سیستم ایمنی، آشکار شده است.^{۱۴۸} مطالعات کارآزمایی بالینی اخیر نشان داد که یک مکمل پروبیوتیک ۱۲ هفته‌ای می‌تواند اثر متابولیکی خوبی برای PCOS داشته باشد.^{۱۴۹، ۱۵۰} نتایج مطالعه فراتحلیل در سال‌های ۲۰۱۹ و ۲۰۲۱ نشان داده است که پروبیوتیک‌ها یا سین‌بیوتیک‌ها می‌توانند شاخص‌های متابولیک مانند، HDL، TG و FINS را بهبود بخشند.^{۱۵۰} با این حال، مطالعه فراتحلیل صورت گرفته در سال ۲۰۲۰ مصرف پروبیوتیک‌ها

ii-High Sensitivity C-reactive Protein

iii-Nitric oxide

iv-Zhang

v-Bifidobacterium Lactis

i-Statins

References

- March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25: 544-51.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018; 33: 1602-18.
- Zeng X, Xie Y-j, Liu Y-t, Long S-l, Mo Z-c. Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta* 2020; 502: 214-21.
- Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi Yarandi R, Saei Ghare Naz M, Carmina EJGE. Prevalence of acne vulgaris among women with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2021; 37: 392-405. [Farsi]
- Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz RJN-re. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 219-31.
- Chen W, Pang Y. Metabolic syndrome and PCOS: Pathogenesis and the role of metabolites. *Metabolites* 2021; 11: 869.
- Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* 2010; 8: 1-0.
- Chen L, Xu WM, Zhang D. Association of abdominal obesity, insulin resistance, and oxidative stress in adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2014; 102: 1167-1174.
- Naz MS, Tehrani FR, Majd HA, Ahmadi F, Ozgoli G, Fakari FR, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents: A systematic review and meta-analysis. *IJRB* 2019; 17: 533-542. [Farsi]
- Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome as a paradigm for prehypertension, prediabetes, and preobesity. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16:500.
- Moggetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E628-37.
- Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab* 2020; 35: 100937.
- Coyte KZ, Schluter J, Foster KR. The ecology of the microbiome: networks, competition, and stability. *Science* 2015; 350: 663-6.
- Consortium M. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-80.
- Parker J, O'Brien C, Hawrelak J. A narrative review of the role of gastrointestinal dysbiosis in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci* 2022; 65: 14-28.
- Guo J, Shao J, Yang Y, Niu X, Liao J, Zhao Q, et al. Gut microbiota in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reprod Sci* 2022: 69-83.
- Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016; 535: 56-64.
- 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: 2552-62.
- Jobira B, Frank DN, Pyle L, Silveira LJ, Kelsey MM, Garcia-Reyes Y, et al. Obese adolescents with PCOS have altered biodiversity and relative abundance in gastrointestinal microbiota. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e2134-44.
- 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: 1502-11.
- Kobyliak N, Falalyeyeva T, Boyko N, Tsyryuk O, Beregova T, Ostapchenko L. Probiotics and nutraceuticals as a new frontier in obesity prevention and management. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 141: 190-9.
- Rahman MM, Islam F, Or-Rashid MH, Mamun AA, Rahaman MS, Islam MM, et al. The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 903570
- Zhang C, Zhao L. Strain-level dissection of the contribution of the gut microbiome to human metabolic disease. *Genome Med* 2016; 8: 1-0.
- Qi X, Yun C, Pang Y, Qiao J. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes* 2021; 13: 1894070.
- Bil E, Dilbaz B, Cirik DA, Ozelci R, Ozkaya E, Dilbaz S. Metabolic syndrome and metabolic risk profile according to polycystic ovary syndrome phenotype. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42: 837-43.
- Daan NM, Louwers YV, Koster MP, Eijkemans MJ, de Rijke YB, Lentjes EW, et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertil Steril* 2014; 102: 1444-51.
- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012; 33: 981-1030.
- Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev* 2016; 37: 467-520.
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. Gutmikrobioten som en miljøfaktor som regulerer fettlagring. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 15718-23.
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-6.
- Andreasen AS, Larsen N, Pedersen-Skovsgaard T, Berg RM, Møller K, Svendsen KD, et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br J Nutr* 2010; 104: 1831-8.
- Lang UE, Beglinger C, Schweinfurth N, Walter M, Borgwardt S. Nutritional aspects of depression. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 1029-43.
- Li Y, Chen C, Ma Y, Xiao J, Luo G, Li Y, et al. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Life Sci* 2019; 228: 167-75.
- Lin T, Li S, Xu H, Zhou H, Feng R, Liu W, et al. Gastrointestinal hormone secretion in women with

- polycystic ovary syndrome: an observational study. *Hum Reprod* 2015; 30: 2639-44 .
35. Houjehani S, Gargari BP, Farzadi L. Serum leptin and ghrelin levels in women with polycystic ovary syndrome: correlation with anthropometric, metabolic, and endocrine parameters. *Int J Fertil Steril* 2012; 6: 117-26. [Farsi]
 36. 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: 1502-11.
 37. Liu R, Zhang C, Shi Y, Zhang F, Li L, Wang X, et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Fronti Microbiol* 2017; 8: 324.
 38. Arusoglu G, Koksall G, Cinar N, Tapan S, Aksoy DY, Yildiz BO. Basal and meal-stimulated ghrelin, PYY, CCK levels and satiety in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of low-dose oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4475-82.
 39. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016; 352: 560-4.
 40. Liang Z, Di N, Li L, Yang D. Gut microbiota alterations reveal potential gut-brain axis changes in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2021; 44: 1727-37.
 41. Rojas J, Chá vez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejias J, Calvo M, et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiological Labyrinth. *Int J Reprod Med* 2014; 719050.
 42. Zeng B, Lai Z, Sun L, Zhang Z, Yang J, Li Z, et al. Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): a pilot study *Res Microbiol* 2019; 170: 43-52.
 43. Giampaolino P, Foreste V, Di Filippo C, Gallo A, Mercurio A, Serafino P, et al. Microbiome and PCOS: state-of-art and future aspects. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 2048.
 44. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1807-12.
 45. Gholinezhad M, Gholsorkhtabamiri M, Esmaeilzadeh S, Ghanbarpour A. Insulin resistance and adverse metabolic profile in overweight/obese and normal weight of young women with polycystic ovary syndrome. *CJIM* 2018; 9: 260.
 46. Yurtdaş G, Akdevelioğlu Y. A new approach to polycystic ovary syndrome: the gut microbiota. *J Am Coll Nutr* 2020; 39: 371-82.
 47. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 3837-50.
 48. Zsálíg D, Berta A, Tóth V, Szabó Z, Simon K, Figler M, et al. A Review of the Relationship between Gut Microbiome and Obesity. *Appl Sci* 2023; 13: 610.
 49. Komaroff AL. The microbiome and risk for obesity and diabetes. *JAMA* 2017; 317: 355-6.
 50. Asadi A, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, Shokri F, Heidary M, Sadeghifard N, et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal* 2022; 36: e24420. [Farsi]
 51. Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev* 2010; 31: 817-44.
 52. Wu D, Wang H, Xie L, Hu F. Cross-talk between gut microbiota and adipose tissues in obesity and related metabolic diseases. *Front Endocrinol* 2022; 13: 908868.
 53. Yang PK, Chou CH, Huang CC, Wen WF, Chen HF, Shun CT, et al. Obesity alters ovarian folliculogenesis through disrupted angiogenesis from increased IL-10 production. *Mol Metab* 2021; 49: 101189.
 54. Lerner A, Kewada D, Ahmed A, Hardy K, Christian M, Franks S. Androgen reduces mitochondrial respiration in mouse brown adipocytes: a model for disordered energy balance in polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Sci* 2020; 22: 243.
 55. Oliveira FR, Mamede M, Bizzi MF, Rocha AL, Ferreira CN, Gomes KB, et al. Brown adipose tissue activity is reduced in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2019; 181: 473-80.
 56. Zhang Q, Ye R, Zhang YY, Fan CC, Wang J, Wang S, et al. Brown adipose tissue and novel management strategies for polycystic ovary syndrome therapy. *Front Endocrinol* 2022; 13: 847249.
 57. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111: 607-13.
 58. Yılmaz M, Bi'ri A, Bukan N, Karakoç A, Sancak B, Törüner F, et al. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 258-63.
 59. Wekker V, Van Dammen L, Koning A, Heida KY, Painter RC, Limpens J, et al. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020; 26: 942-60.
 60. Jia X, Xu W, Zhang L, Li X, Wang R, Wu S. Impact of gut microbiota and microbiota-related metabolites on hyperlipidemia. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 634780.
 61. Darvishi S, Rafrat M, Asghari-Jafarabadi M, Farzadi L. Synbiotic supplementation improves metabolic factors and obesity values in women with polycystic ovary syndrome independent of affecting apelin levels: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int J Fertil Steril* 2021; 15: 51-9. [Farsi]
 62. Chen M-J, Ho H-N. Hepatic manifestations of women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 37: 119-28.
 63. Jones H, Sprung VS, Pugh CJ, Daousi C, Irwin A, Aziz N, et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3709-16.
 64. Li T, Zhang T, Cui T, Yang Y, Liu R, Chen Y, et al. Involvement of endogenous testosterone in hepatic steatosis in women with polycystic ovarian syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; 204: 105752.
 65. Shukla P, Mukherjee S. Mitochondrial dysfunction: An emerging link in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Mitochondrion* 2020; 52: 24-39.
 66. Farhadi-Azar M, Behboudi-Gandevani S, Rahmati M, Mahboobifard F, Khalili Pouya E, Ramezani Tehrani F, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome, its phenotypes and cardio-metabolic features in a community sample of Iranian population: Tehran lipid and glucose study. *Front Endocrinol* 2022; 13: 134. [Farsi]
 67. Ding Y, Xia B-H, Zhang C-J, Zhuo G-C. Mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) C3275T, tRNA^{Gln} T4363C and tRNA^{...}

- ALys A8343G mutations may be associated with PCOS and metabolic syndrome. *Gene* 2018; 642: 299-306.
68. Reckelhoff JF. Androgens and blood pressure control: sex differences and mechanisms. *Mayo Clin Proc* 2019; p. 536-43. Elsevier.
69. Eyupoglu ND, Caliskan Guzelce E, Acikgoz A, Uyanik E, Bjørndal B, Berge RK, et al. Circulating gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide and oral contraceptive use in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2019; 91: 810-15.
70. Annunziata G, Ciampaglia R, Capo X, Guerra F, Suredda A, Tenore GC, et al. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk. Could trimethylamine N-oxide (TMAO) be a major player? A potential upgrade forward in the DOGMA theory. *Biomed Pharmacother* 2021; 143: 112171.
71. Duan L, An X, Zhang Y, Jin D, Zhao S, Zhou R, et al. Gut microbiota as the critical correlation of polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother* 2021; 142: 112094.
72. Zhou L, Ni Z, Cheng W, Yu J, Sun S, Zhai D, et al. Characteristic gut microbiota and predicted metabolic functions in women with PCOS. *Endocr Connect* 2020; 9: 63-73.
73. Zhu X, Li Y, Jiang Y, Zhang J, Duan R, Liu L, et al. Prediction of gut microbial community structure and function in polycystic ovary syndrome with high low-density lipoprotein cholesterol. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 665406.
74. Zheng Y, Yu J, Liang C, Li S, Wen X, Li Y. Characterization on gut microbiome of PCOS rats and its further design by shifts in high-fat diet and dihydrotestosterone induction in PCOS rats. *Bioprocess Biosyst Eng* 2021; 44: 953-64.
75. Liang Z, Di N, Li L, Yang D. Gut microbiota alterations reveal potential gut-brain axis changes in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2021: 1-11.
76. He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res* 2020; 13: 1-3.
77. Yang YL, Zhou WW, Wu S, Tang WL, Wang ZW, Zhou ZY, et al. Intestinal flora is a key factor in insulin resistance and contributes to the development of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2021; 162: bqab118.
78. Jobira B, Frank DN, Silveira LJ, Pyle L, Kelsey MM, Garcia-Reyes Y, et al. Hepatic steatosis relates to gastrointestinal microbiota changes in obese girls with polycystic ovary syndrome. *PLoS One* 2021; 16: e0245219.
79. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev* 2009; 89: 147-91.
80. 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: e0153196.
81. Trabelsi MS, Daoudi M, Prawitt J, Ducastel S, Touche V, Sayin SI, et al. Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells. *Nat Commun* 2015; 6: 7629.
82. Pathak P, Xie C, Nichols RG, Ferrell JM, Boehme S, Krausz KW, et al. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology* 2018; 68: 1574-88.
83. Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 639-46.
84. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012; 336: 1262-67.
85. Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, Igarashi M. Free fatty acid receptors in health and disease. *Physiol Rev* 2020; 100: 171-210.
86. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498: 99-103.
87. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60.
88. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* 2017; 474: 1823-36.
89. Sun Y, Gao S, Ye C, Zhao W. Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome: Mechanisms of progression and clinical applications. *Front Cell Infect Microbiol* 2023; 13: 1142041.
90. Lee T, Schwandner R, Swaminath G, Weiszmann J, Cardozo M, Greenberg J, et al. Identification and functional characterization of allosteric agonists for the G protein-coupled receptor FFA2. *Mol Pharmacol* 2008; 74: 1599-609.
91. Al-Lahham SA, Roelofsen H, Priebe M, Weening D, Dijkstra M, Hoek A, et al. Regulation of adipokine production in human adipose tissue by propionic acid. *EJCI* 2010; 40: 401-7.
92. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* 2006; 444: 854-59.
93. Zou J, Reddivari L, Shi Z, Li S, Wang Y, Bretin A, et al. Inulin fermentable fiber ameliorates type I diabetes via IL22 and short-chain fatty acids in experimental models. *CMGH* 2021; 12: 983-1000.
94. Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched chain amino acids. *Annu Rev Physiol* 2019; 81: 139-64.
95. Arany Z, Neinast M. Branched chain amino acids in metabolic disease. *Curr Diabetes Rev* 2018; 18: 1-8.
96. Siomkajlo M, Daroszewski J. Branched chain amino acids: passive biomarkers or the key to the pathogenesis of cardiometabolic diseases? *Adv Clin Exp Med* 2019; 28: 1263-69.
97. Chen T, Ni Y, Ma X, Bao Y, Liu J, Huang F, et al. Branched-chain and aromatic amino acid profiles and diabetes risk in Chinese populations. *Sci Rep* 2016; 6: 1-8.
98. Zhao Y, Fu L, Li R, Wang LN, Yang Y, Liu NN, et al. Metabolic profiles characterizing different phenotypes of polycystic ovary syndrome: plasma metabolomics analysis. *BMC Med* 2012; 10: 1-12.
99. Min Z, Long X, Zhao H, Zhen X, Li R, Li M, et al. Protein lysine acetylation in ovarian granulosa cells affects metabolic homeostasis and clinical presentations of women with polycystic ovary syndrome. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 567028.
100. Newgard CB. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metab* 2012; 15: 606-14.
101. Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 723-36.
102. Mu W-C, VanHoosier E, Elks CM, Grant RW. Long-term effects of dietary protein and branched-chain amino acids on metabolism and inflammation in mice. *Nutrients* 2018; 10: 918.
103. Xu WL, Liu GY, Zhang N, Ren J, Li XY, Li YQ, et al. Untargeted metabolomics analysis of serum and follic-

- ular fluid samples from women with polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2020; 48:160-171
104. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyotylainen T, Nielsen T, Jensen BA, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature* 2016; 535: 376-81.
105. Merrill AH. De novo sphingolipid biosynthesis: a necessary, but dangerous, pathway. *J Biol Chem* 2002; 277: 25843-46.
106. Chaurasia B, Tippetts TS, Mayoral Monibas R, Liu J, Li Y, Wang L, et al. Targeting a ceramide double bond improves insulin resistance and hepatic steatosis. *Science* 2019; 365: 386-92.
107. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev* 2018; 98: 2133-223.
108. Johnson EL, Heaver SL, Waters JL, Kim BI, Bretin A, Goodman AL, et al. Sphingolipids produced by gut bacteria enter host metabolic pathways impacting ceramide levels. *Nat Commun* 2020; 11: 2471.
109. Kayser BD, Prifti E, Lhomme M, Belda E, Dao MC, Aron-Wisniewsky J, et al. Elevated serum ceramides are linked with obesity-associated gut dysbiosis and impaired glucose metabolism. *Metabolomics* 2019; 15: 1-13.
110. Xie C, Jiang C, Shi J, Gao X, Sun D, Sun L, et al. An intestinal farnesoid X receptor-ceramide signaling axis modulates hepatic gluconeogenesis in mice. *Diabetes* 2017; 66: 613-26.
111. Mylonis I, Simos G, Paraskeva E. Hypoxia-inducible factors and the regulation of lipid metabolism. *Cells* 2019; 8: 214.
112. Tang WW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16: 137-54.
113. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63.
114. Shan Z, Sun T, Huang H, Chen S, Chen L, Luo C, et al. Association between microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide and type 2 diabetes. *AJCN* 2017; 106: 888-94.
115. Lemaitre RN, Jensen PN, Wang Z, Fretts AM, McKnight B, Nemet I, et al. Association of trimethylamine N-oxide and related metabolites in plasma and incident type 2 diabetes: the cardiovascular health study. *JAMA Netw open* 2021; 4: e2122844.
116. Heianza Y, Sun D, Li X, DiDonato JA, Bray GA, Sacks FM, et al. Gut microbiota metabolites, amino acid metabolites and improvements in insulin sensitivity and glucose metabolism: the POUNDS Lost trial. *Gut* 2019; 68: 263-70.
117. Eyupoglu ND, Caliskan Guzelce E, Acikgoz A, Uyanik E, Bjørndal B, Berge RK, et al. Circulating gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide and oral contraceptive use in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2019; 91: 810-15.
118. Huang J, Liu L, Chen C, Gao Y. PCOS without hyperandrogenism is associated with higher plasma Trimethylamine N-oxide levels. *BMC Endocr Disord* 2020; 20: 1-9.
119. Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16: 628-44.
120. Chang ZP, Deng GF, Shao YY, Xu D, Zhao YN, Sun YF, et al. Shaoyao-gancao decoction ameliorates the inflammation state in polycystic ovary syndrome rats via remodeling gut microbiota and suppressing the TLR-4/NF-κB pathway. *Front Pharmacol* 2021; 12: 670054.
121. Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)-a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Med Hypotheses* 2012; 79: 104-12.
122. 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: 1225-33.
123. Corrie L, Gulati M, Vishwas S, Kapoor B, Singh SK, Awasthi A, et al. Combination therapy of curcumin and fecal microbiota transplant: Potential treatment of polycystic ovarian syndrome. *Med Hypotheses* 2021; 154: 110644.
124. Fukui H, Xu X, Miwa H. Role of gut microbiota-gut hormone axis in the pathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 367.
125. Zhang GE, Meredith TC, Kahne D. On the essentiality of lipopolysaccharide to Gram-negative bacteria. *Curr Opin Microbiol* 2013; 16: 779-85.
126. Su C, Chen M, Huang H, Lin J. Testosterone enhances lipopolysaccharide-induced interleukin-6 and macrophage chemotactic protein-1 expression by activating the extracellular signal-regulated kinase 1/2/nuclear factor-κB signalling pathways in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Med Rep* 2015; 12: 696-704.
127. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012; 148: 1258-70.
128. Zhao X, Jiang Y, Xi H, Chen L, Feng X. Exploration of the relationship between gut microbiota and polycystic ovary syndrome (PCOS): a review. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020; 80: 161-71.
129. Qi X, Yun C, Pang Y, Qiao JJGM. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes* 2021; 13: 1894070.
130. Chen W, Pang YJM. Metabolic syndrome and PCOS: Pathogenesis and the role of metabolites. *Metabolites* 2021; 11: 869.
131. Sivasankari R, Usha B. Reshaping the Gut Microbiota Through Lifestyle Interventions in Women with PCOS: A Review. *Indian J Microbiol* 2022; 62: 351-63.
132. Rodriguez Paris V, Wong XY, Solon-Biet SM, Edwards MC, Aflatounian A, Gilchrist RB, et al. The interplay between PCOS pathology and diet on gut microbiota in a mouse model. *Gut Microbes* 2022; 14: 2085961.
133. Amiri M, Tehrani FR, Nahidi F, Kabir A, Azizi F, Carmina E. Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis comparing products containing cyproterone acetate with third generation progestins. *Metabolism* 2017; 73: 22-35. [Farsi]
134. Tayachew B, Vanden Brink H, Garcia-Reyes Y, Rahat H, D'Alessandro A, Frank DN, et al. Combined oral contraceptive treatment does not alter the gut microbiome but affects amino acid metabolism in sera of obese girls with polycystic ovary syndrome. *Front Physiol* 2022; 13: 887077.
135. Eyupoglu ND, Ergunay K, Acikgoz A, Akyon Y, Yilmaz E, Yildiz BO. Gut microbiota and oral contraceptive use in overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e4792-800.
136. Hua X, Cao Y, Morgan DM, Miller K, Chin SM, Bellavance D, et al. Longitudinal analysis of the impact of oral contraceptive use on the gut microbiome. *J Med Microbiol* 2022; 71: 001512.

137. Luque-Ramirez M, Nattero-Chavez L, Ortiz Flores AE, Escobar-Morreale HF. Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2018; 24: 225-41.
138. Adeniji AA, Essah PA, Nestler JE, Cheang KI. Metabolic effects of a commonly used combined hormonal oral contraceptive in women with and without polycystic ovary syndrome. *J Womens Health* 2016; 25: 638-45.
139. Xue J, Li X, Liu P, Li K, Sha L, Yang X, et al. Inulin and metformin ameliorate polycystic ovary syndrome via anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice. *Endocr J* 2019; 66: 859-70.
140. Sylus AM, Nandeesha H, Sridhar MG, Chitra T, Sreenivasulu K. Clomiphene citrate increases nitric oxide, interleukin-10 and reduces matrix metalloproteinase-9 in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 228: 27-31.
141. Garcia-Beltran C, Malpique R, Carbonetto B, González-Torres P, Henares D, Brotons P, et al. Gut microbiota in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: effects of randomized treatments. *Pediatr Obes* 2021; 16: e12734.
142. Shawish MI, Bagheri B, Musini VM, Adams SP, Wright JM. Effect of atorvastatin on testosterone levels. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 1: CD013211.
143. Meng J, Zhu Y. Efficacy of simvastatin plus metformin for polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; 257: 19-24.
144. Kalhori Z, Mehranjani MS, Azadbakht M, Shariatzadeh MA. L-Carnitine improves endocrine function and folliculogenesis by reducing inflammation, oxidative stress and apoptosis in mice following induction of polycystic ovary syndrome. *Reprod Fertil Dev* 2019; 31: 282-93. [Farsi]
145. Sangouni AA, Pakravanfar F, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A, Fallahzadeh H, Hosseinzadeh M. The effect of L-carnitine supplementation on insulin resistance, sex hormone-binding globulin and lipid profile in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Eur J Nutr* 2022; 61: 1199-207. [Farsi]
146. Ghonimy A, Zhang DM, Farouk MH, Wang Q. The impact of carnitine on dietary fiber and gut bacteria metabolism and their mutual interaction in monogastrics. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1008.
147. Guarner F, Schaafsma G. Probiotics. *Int J Food Microbiol* 1998; 39: 237-8.
148. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy JM, Dequenne I, et al. How probiotics affect the microbiota. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 9: 454.
149. Karamali M, Eghbalpour S, Rajabi S, Jamilian M, Bahmani F, TajabadiEbrahimi M, et al. Effects of probiotic supplementation on hormonal profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Arch Iran Med* 2018; 21: 1-7. [Farsi]
150. Heshmati J, Farsi F, Yosae S, Razavi M, Rezaeinejad M, Karimie E, et al. The effects of probiotics or synbiotics supplementation in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019; 11: 1236-47. [Farsi]
151. Cozzolino M, Vitagliano A, Pellegrini L, Chiurazzi M, Andriasani A, Ambrosini G, et al. Therapy with probiotics and synbiotics for polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2020; 59: 2841-56.
152. 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: e00017-19.

Review Article

The Role of Gut Microbiota in the Development of Common Metabolic Disorders in Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review

Farhadi-Azar M , Saei Ghare Naz M , Noroozadeh M , Ramezani Tehrani F 

Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

Received: 21/02/2023 Accepted: 25/06/2023

Abstract

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders among women of reproductive age worldwide. Most of the affected women with PCOS have clinical and biochemical symptoms of metabolic disorders. In recent years, researchers have shown the association between the gut dysbiosis with many types of endocrine diseases. Evidence showed that an imbalance of gut microbiota, immune disorder and environmental changes can contribute to various diseases including polycystic ovary syndrome. This study aims to summarize the role of gut microbiota in the development of common metabolic disorders in PCOS. **Materials and Methods:** A comprehensive search was conducted on PubMed, Scopus, and Google Scholar databases for articles published from the beginning to 2022. Only articles with English abstracts were reviewed. **Results:** The composition of gut microbiota and related secretions influence the biochemical pathways involved in ovarian metabolism and the increase of androgens. This make individuals with PCOS more susceptible to or worsen metabolic disorders such as obesity, dyslipidemia, liver dysfunction, diabetes and heart disease. Furthermore, studies have shown that interventions targeting the gut microbiota can lead to improvements in metabolic indices. This study provides a comprehensive roadmap for identifying factors that contribute to the progression of PCOS and potential treatment methods. **Conclusion:** Reversing gut dysbiosis by affecting metabolic pathways may be effective in the prevention and treatment of PCOS.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Gut microbiota, Metabolic Disorders, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance