مقاله پژوهشی

فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های ApaI ژن رسپتور ویتامین D در زنان آذری ایرانی با بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و کنترل سالم

مرتضی باقری[۱،۲،۳*]، دکتر عیسی عبدی راد[۴]، دکتر بهلول رحیمی[۵]، دکتر فریبا نانبخش[۶]

تاریخ دریافت: 1391/07/28 تاریخ پذیرش 1391/10/02

چکیده

پیش زمینه و هدف: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به عنوان یک بیماری هتروژن، از شایع‌ترین اختلالات هورمونی در زنان و نیز رایج‌ترین علت نازایی به خاطر عدم تخمک‌گذاری محسوب می‌شود. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد زنان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. نتایج مطالعات اخیر نشان داده است ویتامین D در حفظ هوستاز کلسیم نقش مهم دارد. محققین زیادی بررسی تأثیر مصرف کلسیم و ویتامینD را بر تخمک‌گذاری انسان به خصوص در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ضروری می‌دانند. هدف از انجام این پژوهش تعیین کردن فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های ApaI ژن رسپتور ویتامین D در زنان آذری ایرانی با بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و کنترل سالم بود.

روش کار: ۷۶ نفر زن آذری ایرانی شامل ۳۸ نفر زن با سندرم تخمدان پلی کیستیک و ۳۸ نفر زن کنترل سالم در مطالعه حاضر وارد شدند. برای تعیین کردن آلل‌ها و ژنوتایپ‌ها روش RFLP-PCR بکار رفت.

یافته‌ها: فراوانی آللی A وC مارکر ApaI ژن رسپتور ویتامین D به ترتیب در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک ۰،۶۷ و ۰،۳۳ و در گروه کنترل سالم ۰،۶۲ و ۰،۳۸ بود. فراوانی (درصد فراوانی) آلل‌های A وC مارکر ApaI ژن رسپتور ویتامین D به ترتیب در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک (۶۷،۱۱)۵۱ و (۳۲،۸۹)۲۵ و در گروه کنترل سالم (۶۱،۸۴)۴۷ و (۳۸،۱۶)۲۹ بود. فراوانی (درصد فراوانی) ژنوتایپ‌های AA، AC وCC مارکرApaI ژن رسپتور ویتامین D به ترتیب در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک (۳۹،۴۷)۱۵، (۵۵،۲۶)۲۱ و (۵،۲۶)۲ و در گروه کنترل سالم از زنان (۳۱،۵۸)۱۲، (۶۰،۵۳)۲۳ و (۷،۸۹)۳ بود. بررسی‌های آماری نشان داد بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت‌های معنی‌داری از لحاظ فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های مارکرApaI ژن رسپتور ویتامین D وجود ندارد (مقدار P>0.05).

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه برای اولین بار در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک آذری ایرانی نشان می‌دهد بین تغییرات ژنتیکی رسپتور ویتامین D (مارکرApa-I) و استعداد ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ارتباط معنی‌داری وجود ندارد.

کلید واژه‌ها: سندرم تخمدان پلی کیستیک، ApaI، ژن رسپتور ویتامین D

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره هفتم، ص ۷۳۰-۷۲۲، ویژه‌نامه اسفند ۱۳۹۱

آدرس مکاتبه: بخش ژنتیک، بیمارستان شهید مطهری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران. تلفن: ۰۴۴۱۲۲۴۰۱۶۶ فاکس: ۰۴۴۱۲۲۳۴۱۲۵

Email: mortazabagheri@yahoo.com

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک[۶] به عنوان یک بیماری هتروژن، از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز و هورمونی در زنان و نیز رایج‌ترین علت نازایی به خاطر عدم تخمک‌گذاری محسوب می‌شود (۱). سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تقریباً در حدود ۵ تا ۱۰ درصد زنان را در سنین باروری تحت تأثیر قرار

[۱] مرکز تحقیقات سلامت مواد غذایی و آشامیدنی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[۲] مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[۳] بخش ژنتیک، بیمارستان شهید مطهری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[۴] استاد ژنتیک، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[۵] گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[۶] بخش زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[۶] polycystic ovary syndrome (pcos)

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-20]

می‌دهد (۱-۳). سندرم تخمدان پلی‌کیستیک از نظر تظاهرات بالینی با افزایش ترشح آندروژن‌ها توسط تخمدان‌ها، غدد آدرنال و علائم هیپرآندروژنیسم نظیر هیرسوتیسم (پر مویی و رشد مو به صورت غیر طبیعی در صورت)، جوش‌های پوستی، سیکل‌های نامنظم قاعدگی، فقدان تخمک‌گذاری به صورت منظم، کاهش متوسط و شدید تراکم موهای فرق سر و خط پیشانی (آلوپسی)، و نیز تخمدان پلی کیستی شناخته می‌شود (۴). نتایج مطالعات اخیر نشان داده است که سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با مقاومت به هورمن انسولین و نیز افزایش جبرانی سطح هورمن انسولین در خون، مشخص می‌شود که در زنان چاق و همچنین زنان دیگر (غیر چاق) که سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دارند، دیده می‌شود (۴). زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تظاهرات بالینی متعددی نظیر اختلالات قاعدگي (الیگومنوره) و ناباروری دارند (۵) و خطر عوارض دیگری مانند افزایش احتمال بروز سرطان آندومتر و نیز پستان، آترواسکلروز، دیس لیپیدمی، افزایش فشار خون، اختلالات بیماری‌های قلبی و عروقی و همچنین خطر بیماری‌های متابولیکی، دیابت تیپ ۲ زنان مبتلا وجود دارد (۵-۷). و همچنین در سطح چربی‌های خون تغییراتی را بوجود آورده و باعث می‌شود نسبت سطح سرمی هورمن LH به FSH و نیز سطح سرمی هورمن تستسترون و پرولاکتین افزایش یابد (۷، ۸). نتایج مطالعات دیگری نشان داده است در بیمارانی که از سندرم تخمدان پلی‌کیستیک رنج می‌برند سطح هموسیستئین در مقایسه با زنان کنترل سالم فاقد سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بیشتر است (۹، ۱۰). چاقی و دیس لیپیدمیا در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با گروه زنان سالم رایج‌تر می‌باشد (۱۱، ۱۲). ۴۰ درصد زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، از چاقی بیش از حد و همچنین ۷۵ درصد زنان مبتلا از نازایی رنج می‌برند (۱۳، ۱۴). به علت هیپر آندروژنیسم و مقاومت به هورمن انسولین، احتمال بروز سقط‌های خودبخودی مکرر را در صورت بارداری افزایش می‌دهد (۱۵، ۱۶). نتایج مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۱ نشان داد که بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در کمین خطرات پوکی استخوان قرار دارند که این فرایند می‌تواند به دلیل عملکرد هورمن انسولین در جذب کلسیم و اثرات هموسیستئین باشد (۱۷). یافته‌های دیگری نشان داد در پی کاهش کلسیم خون سطح هورمن پاراتیروئید افزایش یافته و منجر به افزایش میزان فشار خون می‌گردد (۱۸). بنابراین مصرف کلسیم در این دوران ضمن ممانعت از افزایش فشار خون، از بروز بیماری‌های قلبی –عروقی جلوگیری می‌نماید. مصرف کلسیم و ویتامین D با افزایش سطح کلسیم سرمی و کاهش قند خون همراه می‌باشند (۱۹-۲۲). بنابراین با توجه به آنچه اشاره شد ویتامین D در حفظ هوستاز کلسیم نقش بسیار مهم حیاتی دارد. نتایج پژوهش‌های متعددی نشان می‌دهد کلسیم در تکامل تخمک حیوانات نقش مهمی دارد ولی مکانیسم آن به طور کامل شناخته شده نیست. محققین زیادی بررسی تأثیر مصرف کلسیم و ویتامین Dرا بر تخمک‌گذاری انسان و به خصوص در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ضروری می‌دانند (۲۳). بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تفاوت‌های ژنتیکی زیادی را با یکدیگر نشان می‌دهند (۲۴). واریانت‌های حاصل از برش‌های آنزیمی TaqI، BsmI، ApaI و FokI روی ژن رسپتور ویتامین D در برخی از موارد در بروز بیماری‌های انسان نظیر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نقش مهمی دارند و از طریق اختلال در سیستم هورمونی مشکلات زیادی را برای بیماران ایجاد می‌کنند. هدف از انجام این مطالعه تعیین کردن فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های ApaI ژن رسپتور ویتامین D در زنان آذری ایرانی با بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و کنترل سالم بود.

روش کار

پس از تصویب و اخذ مجوزهای لازم از دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، این مطالعه در دو گروه به عنوان گروه‌های بیمار و شاهد انجام شد. بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بر اساس معیار رتردام در سال ۲۰۰۳ به تعداد ۳۸ نفر (در سنین ۲۰-۳۸ سال) از بین زنان مراجعه کننده به بیمارستان مطهری ارومیه به صورت متوالی و آسان در صورت داشتن رضایت انتخاب شدند (8). معیار رتردام شامل تظاهر ۲ مورد از ۳ مورد از معیارهای زیر به عنوان ملاک تشخیص بالینی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بود: ۱- اولیگو منوره و آمنوره،۲- یافته‌های سونگرافی مبنی بر داشتن تخمدان پلی کیستیک،۳- علائم شیمیایی و کلینیکی هیپر آندوروژنیسم نظیر پر مویی و آکنه یا یافته‌های بالینی هیرسوتیسم. زنان با سیکل‌های غیر منظم قاعدگی و فقدان تخمک‌گذاری، اولیگو اوولاسیون، علائم شیمیایی، و یا علائم کلینیکی هیپر آندوروژنیسم و ظاهر تخمدان پلی‌کیستیک شرایط ورود به مطالعه را داشتند.

گروه شاهد نیز از میان مراجعه کنندگان به بیمارستان مطهری ارومیه به تعداد ۳۸ نفر زن غیر مبتلا به بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (در سنین ۲۰-۳۸ سال) که برای معاینات معمول و دوره‌ای زنان مراجعه کرده بودند و نیز بیماری‌هایی نظیر اختلالات کلیوی و دیابتی نداشتند به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند.

افراد شرکت کننده در این مطالعه از لحاظ ژنتیکی غیر فامیل و از لحاظ شرایط زندگی، سن، قد، وزن و نژاد جفت بودند. شرایط

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-20]

خروج از مطالعه در هر دو گروه شاهد و بیمار شامل موارد زیر بود: ۱- مصرف اسیدفولیک و ویتامین ب ۱۲ در طول ۲ ماه اخیر ۲- وجود هر گونه اختلال عملکردی کلیوی (کراتینین بالای ۱/۳ میلی گرم بر دسی لیتر) ۳- ابتلا به دیابت ۴- استعمال داروهای هورمونی و متفورمین ۵- وجود هر گونه بیماری‌های زمینه‌ای ۶- سابقه بستری از لحاظ جراحی شکم و لگن ۷- ناباروری در مرد ۸- هیسترو سالپینگو گرافی غیر نرمال ۹- سطح غیر طبیعی هورمون‌های پرولاکتین و نیز هورمن تیروئیدی.

پس از آگاهی دادن به افراد شرکت کننده در مطالعه یا خانواده آن‌ها در خصوص نوع مطالعه و اهداف آن و نیز کسب رضایت نامه کتبی آگاهانه، ۳-۵ میلی لیتر خون محیطی اخذ شد. نمونه‌های خون در لوله‌های فالکون حاوی ماده ضد انعقاد خون(EDTA) جمع آوری و تا روز شروع آزمایش و مراحل استخراج DNAژنومی در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد درون فریزر نگه داری شد.

در ابتدا DNAی ژنومی توسط روش استاندارد نمک اشباع استخراج (۲۵) و سپس تائید خلوص گردید. DNA حاصل توسط دستگاه PCR در ناحیه اینترون شماره هشت ژن رسپتور ویتامین D برای تعیین آلل‌های A و C (rs7975232) با استفاده از دو پرایمر رفت و برگشت ′5-cagagcatggacagggagcaag-3′ و-′5 gcaactcctcatggctgaggtctca-3′ (TAG Copenhagen A/S, scale40nm) تکثیر شد (۴۹). برنامه واکنش‌های زنجیره‌ای پلی مرازی در دستگاه ترموسایکلر (اپندورف) شامل ۹۳ درجه سانتی‌گراد ۴۵ ثانیه، ۶۶ درجه سانتی‌گراد ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد ۴۵ ثانیه در ۳۵ سیکل بود. نتیجه PCR تولید قطعاتی هم اندازه و خالص به طول ۷۴۰ باز بود. سپس با استفاده از آنزیم برش دهنده‌ی ApaI (فرمنتاس) محصولات واکنش‌های زنجیره‌ای PCR در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت حداقل دو ساعت بریده شدند. ژل آگاروز ۲ درصد (سیگما) حاوی اتیدیوم برماید برای جدا سازی و آنالیز باندهای تولید شده تهیه شد. بعد از الکتروفورز با قرار دادن ژل روی لامپ دستگاه ترانس لومیناتور (Vilber Lourmat, France)، با اشعه UV حضور یا فقدان باندها را مشاهده نمودیم. مشاهده یک باند بدون برش به طول ۷۴۰ باز نشان دهنده‌ی حضور آلل A و ژنوتایپ AA، مشاهده دو باند ۵۳۰ و ۲۱۰ بازی نشان‌دهنده‌ی حضور آلل C و ژنوتایپ CC و به همین ترتیب حضور باندهای ۷۴۰، ۵۳۰ و ۲۱۰ بازی نشان‌دهنده‌ی حضور آلل‌هایA و C و ژنوتایپ هتروزیگوت AC بود. سپس نتایج PCR ثبت و تفسیر گردید. فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌ها در هر دو گروه شاهد و بیمار با شمارش مستقیم آلل‌ها و ژنوتایپ‌ها حاصل شد. پیرسون کای اسکوئر (X^2) برای بررسی شرایط تعادلی هاردی واینبرگ تعیین شد. فراوانی‌های آللی و ژنوتایپی در گروه‌های مورد مطالعه توسط آزمون‌های کای اسکوئر و فیشر مقایسه شدند. برای کل آنالیزهای آماری مقادیر X^2 (کای دو)، P و نسبت شانس با فاصله‌های اطمینان۹۵% با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۱۶ و Excel ورژن ۲۰۰۷ محاسبه شد. مقدار P کمتر از ۰،۰۵ معنی‌داری تلقی شد.

یافته‌ها

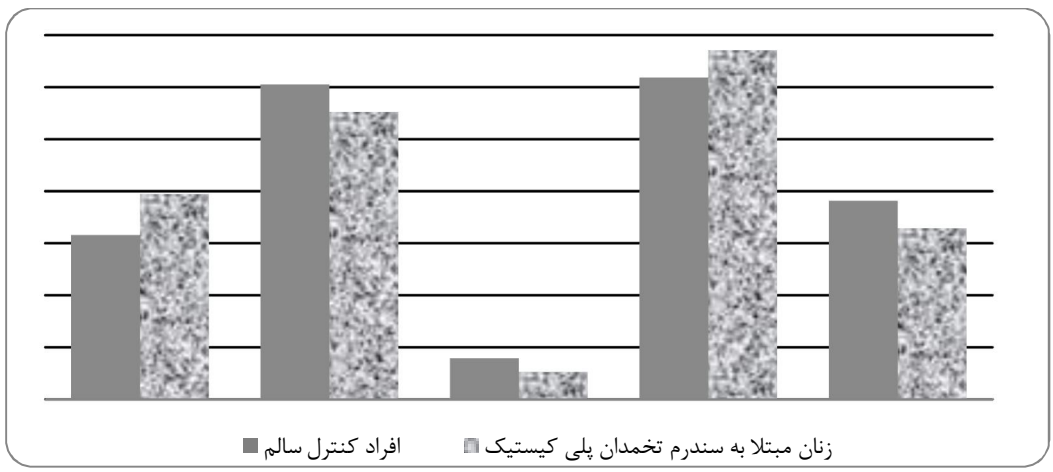
فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های مارکر ApaI ژن رسپتور ویتامین D در زنان آذری ایرانی با بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (۳۸نفر) و کنترل سالم (۳۸نفر) در جدول شماره ۱ خلاصه شده است. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد:

۱) سطح هورمن تستسترون در بیماران نرمال بود. ۲) همه بیماران علائم بالینی هیرسوتیسم داشتند. ۳) ۶۲ درصد از بیماران BMI بزرگ‌تر از ۲۷ (kg/m^2) داشتند. ۴) متوسط سنی بیماران ۴،۹۸ ±۲۶،۰۳ و افراد کنترل سالم ۴،۹۵±۲۷،۱۸ سال بود. ۵) فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های مارکر ApaI ژن رسپتور ویتامین D در هر دو گروه بیمار و شاهد در تعادل هاردی واینبرگ بودند (X^2 <۳،۸۴ و مقدارP >۰،۰۵). ۶) فراوانی آللی A وC مارکرApaI ژن رسپتور ویتامین D به ترتیب در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک ۰،۶۷ و ۰،۳۳ و در گروه کنترل سالم ۰،۶۲ و ۰،۳۸ بود. ۷) فراوانی (درصد فراوانی) آلل‌های A وC مارکرApaI ژن رسپتور ویتامین D به ترتیب در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک (۶۷،۱۱)۵۱ و (۳۲،۸۹)۲۵ و در گروه کنترل سالم (۶۱،۸۴)۴۷ و (۳۸،۱۶)۲۹ بود. ۸) فراوانی (درصد فراوانی) ژنوتایپ‌های AA، AC وCC مارکر ApaI ژن رسپتور ویتامین D به ترتیب در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک (۳۹،۴۷)۱۵، (۵۵،۲۶)۲۱ و (۵،۲۶)۲ و در گروه کنترل سالم از زنان (۳۱،۵۸)۱۲، (۶۰،۵۳)۲۳ و (۷،۸۹)۳ بود. ۹) بررسی‌های آماری نشان داد بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت‌های معنی‌داری از لحاظ فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های مارکرApaI ژن رسپتور ویتامین D وجود ندارد (مقدار P>0.05). شکل شماره یک درصد فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های مارکر ApaI ژن رسپتور ویتامین D در زنان آذری ایرانی با بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و کنترل سالم را نشان می‌دهد. آنالیز ژنو تایپ‌های ApaI ژن رسپتور ویتامین D روی ژل آگاروز در شکل شماره دو نشان داده شده است.

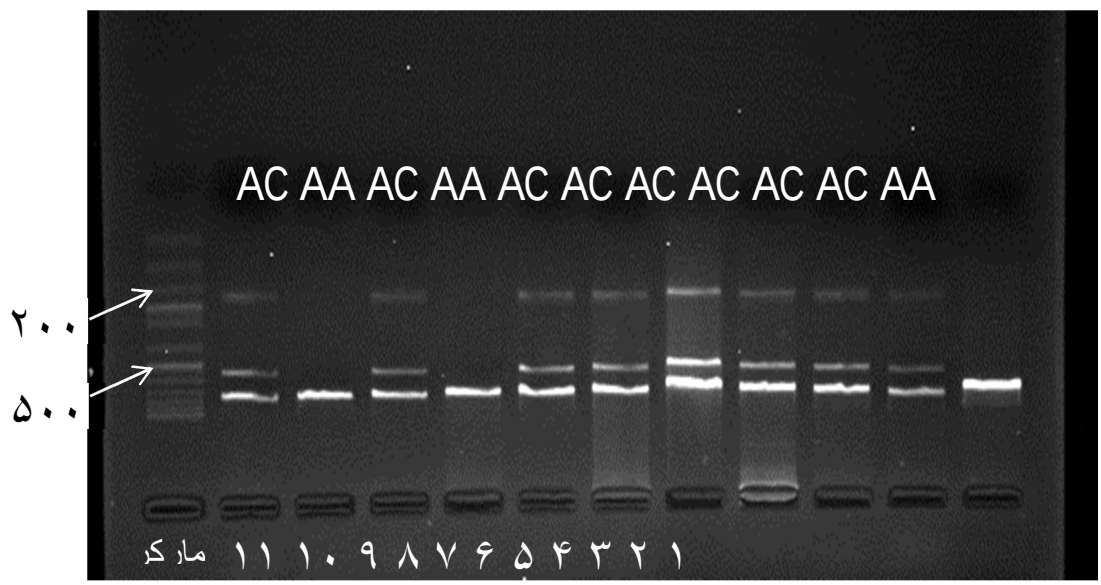
[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-20]

جدول شماره (۱):. فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های ApaI ژن رسپتور ویتامین D در زنان آذری ایرانی با بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و کنترل سالم

ژنوتایپ/آلل	فراوانی (درصد) گروه کنترل سالم	فراوانی (درصد) گروه بیماران	نسبت شانس و فاصله اطمینان۹۵%	کای دو	Pمقدار
AA	۱۲(۳۱،۵۸)	۱۵(۳۹،۴۷)	۰،۷۰۸(۰،۲۷-۱،۸۱۹)	۰،۵۱۷	۰،۴۷۲
AC	۲۳(۶۰،۵۳)	۲۱(۵۵،۲۶)	۱،۲۴۱(۰،۴۹-۳،۰۹)	۰،۲۱۵	۰،۶۴۲
CC	۳(۷،۸۹)	۲(۵،۲۶)	۱،۵۴۳(۰،۲۴-۹،۸۰)	۰،۲۱۴	۰،۶۴۳
A	۴۷(۶۱،۸۴)	۵۱(۶۷،۱۱)	۰،۷۹۴(۰،۴۰-۱،۵۴۶)	۰،۴۵۹	۰،۴۹۷
C	۲۹(۳۸،۱۶)	۲۵(۳۲،۸۹)	۱،۲۵۹(۰،۶۴-۲،۴۴۹)	۰،۴۵۹	۰،۴۹۷



شکل شماره (۱). در صد فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های ApaI ژن رسپتور ویتامین D در زنان آذری ایرانی با بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و کنترل سالم



شکل ۲. آنالیز ژنو تایپ‌های ApaI ژن رسپتور ویتامین D روی ژل آگاروز در ۱۱ نمونه مورد مطالعه

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-20]

بحث و پیشنهاد

نتایج مطالعات اخیر نشان داده است کمبود ویتامین D در بروز مقاومت به هورمن انسولین و سندرم متابولیک در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نقش مهمی دارد (۲۶، ۲۷). مکانیسم مولکولی نقش ویتامین Dدر سیستم هورمونی، باروری و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به طور کامل شناخته شده نیست. در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک کمبود ویتامین D وجود دارد (۲۸، ۲۹). ویتامین Dبه عنوان یک هورمن استروئیدی شناخته شده و پیش ساز آن – ۷ دهیدرو کلسترول- متابولیت حد واسطی می‌باشد که در چرخه کلسترول در پوست یافت می‌شود (۳۰). تابیدن اشعهUV-B باعث تبدیل شدن۷ دهیدرو کلسترول به پرو ویتامین D3 می‌شود و پرو ویتامین D3 به ویتامین D3 تبدیل می‌شود (۳۰). ویتامین D3 در جریان خون رها شده و به وسیله پروتئین‌های باند شونده به ویتامین Dحمل می‌شوند. به میزان ۱۰ تا ۲۰ در صد از ویتامین Dبدن از طریق رژیم غذایی و یا افزودنی‌های دیگر بدست می‌آید (۳۰). ویتامین Dبدن در کبد به ۲۵ هیدروکسی ویتامینD تبدیل می‌شود. سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامینD برای تخمین کمبود در بیماری‌های مختلف ارزیابی می‌گردد. به طور مثال اگر سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامینD معادل یا بیشتر از ۳۰، بین ۲۰ تا ۲۹، و کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر اندازه گیری شود به ترتیب نشان دهنده وضعیت کافی، نا کافی و کمبود می‌باشد (۳۰). ۲۵ هیدروکسی ویتامینD در کلیه‌ها توسط آنزیم ۱آلفا هیدروکسیلاز به فرم فعال ۱، ۲۵ دی هیدروکسی ویتامینD3 تبدیل می‌گردد. آنزیم ۱آلفا هیدروکسیلاز در بافت‌های وسیعی یافت شده و می‌تواند ۲۵ هیدروکسی ویتامینD را به فرم فعال ۱، ۲۵ دی هیدروکسی ویتامینD3 تبدیل نماید.

فعالیت‌های بیولوژیکی ویتامینD به واسطه گیرنده ویتامینD انجام می‌شود. گیرنده ویتامینD در بافت‌های مختلفی نظیر اسکلتی، غدد پاراتیروئید و تولید مثلی یافت می‌شود (۳۱). ویتامینD با اتصال به گیرنده ویتامینD هسته‌ای، در نهایت به توالی اختصاصی ویتامینD در پروموتور ژن‌های هدف باند می‌شود (۳۲). همچنین گیرنده ویتامینD با اتصال به سایر فاکتورهای رونویسی و یا پروتئین‌های همراه نظیر پروتئین‌های باند شونده به کلسیم عملکرد خود را ایفا می‌کند (۳۳). در این مسیر ژنومی در طی چندین ساعت تا چندین روز، سطح بیان ژن تغییر می‌یابد (۳۴). دیابت تیپ ۲ با افزایش مقاومت به انسولین شناخته شده است. سطح سرمی 25(OH)D با دیابت ارتباط داشته و ویتامینD یا متابولیت فعال آن به نام 1,25(OH)2D3 در بهبود حساسیت به انسولین نقش مهمی دارد (۳۵).

نتیجه مطالعات محمودی و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان داده است که کمبود ویتامین D در بیماران سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ایرانی در مقایسه با گروه کنترل سالم بیشتر رایج می‌باشد (۳۶). لی و همکاران نیز در سال ۲۰۱۱ با مطالعه ۲۵ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نشان دادند کمبود ویتامین D در بیماران سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بیشتر رایج می‌باشد (۳۷). مکانیسم مولکولی ارتباط بین کمبود ویتامین D و افزایش مقاومت به انسولین به طور کامل شناخته شده نیست. چاقی با افزایش مقاومت به انسولین در زنان با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ارتباط دارد (۲۶). به همان ترتیب در افراد سالم چاقی با کمبود ویتامین D مرتبط شده است. به طور کلی ارتباط بین چاقی و کمبود ویتامین D به طور کامل شناسایی نشده است. به نظر می‌رسد چاقی با کاهش سطح سرمی و انباشته شدن ویتامین D در بافت‌های چرب ارتباط دارد (۳۸). مدارک دیگری نشان داده است که چاقی با کمبود ویتامین D ارتباط دارد (۲۸، ۲۹). سطح سرمی پایین ویتامین D شاخص مستقلی برای چاقی به شمار نمی‌رود. ارتباط بین سطح سرمی پایین ویتامین D و افزایش مقاومت به انسولین به واسطه چاقی بر قرار می‌گردد (۲۸، ۲۹، ۳۹). سطح سرمی 25(OH)D در زنان چاق با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پایین‌تر از سطح سرمی 25(OH)D در زنان غیر چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد (۳۹). بنابراین با توجه به آنچه اشاره شد چاقی نقش مهمی در ارتباط بین ویتامین D و افزایش مقاومت به انسولین دارد. در پروموتور ژن رسپتورانسولین انسانی توالی‌های اختصاصی باند شونده به ویتامین D وجود دارد (۴۰) و رونویسی از این ژن بوسیله 1,25(OH)2D3 فعال می‌شود (۴۱). و همچنین ویتامین D نقش مهمی در تنظیم کلسیم داخل و خارج سلول دارد. و آن در بافت‌های اختصاصی انسولین نظیر اسکلت ماهیچه‌ای و بافت‌های چربی فرایندهای وابسته به انسولین را تنظیم می‌نماید (۴۰). ترشح انسولین نیز به میزان کلسیم وابسته می‌باشد (۴۲). و علاوه بر این موارد ویتامین D نقش مهمی در تعدیل پاسخ‌های سیستم ایمنی دارد (۴۳). کاهش ویتامین D با افزایش پاسخ‌های التهابی و در نتیجه آن با افزایش مقاومت به انسولین ارتباط دارد (۴۴). ویتامین D نقش مهمی در پارامترهای هورمونی و متابولیکی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دارد و آن به واسطه این است که رسپتور ویتامین D در بیان بیش از ۳ درصد ژنوم انسانی نقش دارد (به طور مثال ژن‌های مرتبط با متابولیسم گلوکز) (۴۰).

در ایران تعدادی محدودی از مطالعات به بررسی جهش‌های ژنتیکی رسپتور ویتامین D در سندرم تخمدان پلی کیستیک پرداخته‌اند. محمودی در سال ۲۰۰۹ با مطالعه ۱۶۲ بیمار مبتلا به

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-20]

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و ۱۶۲ زن سالم تهرانی ارتباط بین تغییرات ژنتیکی گیرنده ویتامین D (Apa-I) و استعداد ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را نشان داد (۴۵). و نتایج همین مطالعه نشان داد واریانت های حاصل از برش‌های آنزیمی TaqI، BsmI و FokI روی ژن گیرنده ویتامین D در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با گروه کنترل نرمال افزایش یا کاهش معنی‌داری نشان نمی‌دهد (۴۵). در مطالعه دیگری که توسط و هر و همکاران در سال ۲۰۱۱ انجام دادند به ترتیب ارتباط معنی‌داری بین چند شکلی ژنتیکی Apa-I گیرنده ویتامین D و متابولیسم انسولین و هیپرآندروژنیسم نشان دادند (۴۶). از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین چند شکلی‌های ژنتیکی گیرنده ویتامین D و استعداد ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مشاهده نشد.

رنجزاد و همکاران در سال ۲۰۱۱ با مطالعه ۵۶ بیمار ایرانی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نشان دادند بین چند شکلی Taq-I گیرنده ویتامین D و سطح بالای LH و نیز بین چند شکلی ژنتیکی Bsm-I گیرنده ویتامین D و سطح سرمی پایین گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی ارتباط معنی‌داری وجود دارد (۴۷).

مطالعه اینجانب و همکاران در سال ۲۰۱۲ در جمعیت زنان آذری زبان ایرانی نشان داد ژنوتایپ CC واریانت حاصل از برش آنزیمی TaqI روی ژن گیرنده ویتامین D در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بیشتر رایج می‌باشد (۴۸).

یافته‌های مطالعه حاضر برای اولین بار در زنان آذری ایرانی نشان داد آلل‌های A و C ونیز ژنوتایپ‌های AA، AC وCC مارکر ApaI ژن رسپتور ویتامین D در گروه زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک و در گروه کنترل سالم به طور مشابه توزیع شده است و بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت‌های معنی‌داری از لحاظ فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌ها دیده نمی‌شود.

یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر ضعف در سیستم‌های پذیرش بیماران برای ثبت داده‌ها و اطلاعات بود. پیشنهاد می‌گردد برای رسیدن به درک بیشتر از نقش تغییرات ژنتیکی رسپتور ویتامین D در بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مطالعات وسیع‌تر و با تعداد بیشتری از افراد و نیز با توجه به جزئیات و اطلاعات بیشتر اعم از مصرف ویتامین D و سایر فاکتورها ضروری طراحی و انجام شوند. مصرف ویتامین D یک راه آسان و سالم برای پیشگیری در بسیاری از ناهنجاری‌ها و بیماری‌های انسان نظیر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و تولید مثل می‌باشد.

نتیجه گیری

بنابراین می‌توان نتیجه گرفت بین تغییرات ژنتیکی رسپتور ویتامین D (Apa-I) و استعداد ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ارتباط معنی‌داری وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

کلیه هزینه‌های این تحقیقاتی توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تقبل گردید. نویسندگان این مقاله از تمام افرادی که در اجرای این پژوهش همکاری داشتند و به خصوص خانواده‌های محترم شرکت کننده در این مطالعه تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References:

1. Asuncio´n M, Calvo RM, San Milla´n JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85 2434-8.
2. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4006-11.
3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997; 18: 774-800.
4. Wehr E, Moller R, Horejsi R, Giuliani A, Kopera D, Schweighofer N, et al. Subcutaneous adipose tissue topography and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. Wien Klin Wochenschr 2009; 121: 262-9.
5. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005; 352: 1223-36.
6. Wild RA. Long-term health consequences of PCOs. Hum reprod update 2002; 8(3): 231-41.
7. Tallbot EO, Guzick DS, Sutton-tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE,

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-20]

et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20(11): 2414-21.

8. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19(1):41-7.
9. Polson DW, Adams J, Wads Worth J, Franks S. Poly cystic ovaries-a common finding in normal woman. Lancet 1988; 870-2.
10. Atamer A, Demir B, Bayhan G, Atamer Y, Ilhan N, Akkuş Z. Serum levels of leptin and homocysteine in women with polycystic ovary syndrome and its relationship to endocrine, clinical and metabolic parameters. J Int Med Res 2008; 36(1): 96-105.
11. Kazerooni T, Asadi N, Dehbashi S, Zolghadri J. Effect of folic acid in women with and without insulin resistance who have hyperhomocysteinemic poly cystic ovary syndrome. Int J Gynaecol Obstet 2008; 101(2): 156-60.
12. Palep-Singh M, Picton HM, Yates ZR, Barth JH, Balen AH. Plasma homocysteine concentrations and the single nucleotide polymorphisms in the methionine synthase gene (MTR 2756A>G): Associations with the polycystic ovary syndrome An observational study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 138(2): 180-6.
13. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obs Gyn 1935; 29: 181-91.
14. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. BJOG 2006; 113(10): 1148-59.
15. Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, Rodriguez-Armas O, Rivas-Santiago A, Koistinen H, et al. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insuline-like growth factor-binding protein 1 concentratins. J Clin Endocrinol Metab 2001; (86): 1026-33.
16. Elder AT, Hague WM, Davoren PM, Oliver J, Rowan J, Jones P, et al. Contraindication to the use of metformin. BMJ 2003; 326(7379): 8-9.
17. Zborowski JV, Talbtt EO, Cauley JA. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the impact on bone. Obstet Gynecol Clininical North Am 2001; 28(1):135-51.
18. Jorde R, Sundsfyord J, Haug E, Bonaa KH. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure. Hypertention 2000; 35: 1154-9.
19. Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. Am J Epidemiol 1999; 149:151-61.
20. Homa ST, Carroll J, Swann K. The role of calcium in mammalian oocyte maturation and egg activation. Hum Reprod 1993; 8:1274-81.
21. Kaufman M, Homa ST. Defining a role for calcium in the resumption and progression of meiosis in the pig oocyte. J Exp Zool 1993; 265:69-76.
22. Thys- Yacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. Steroids 1999; 64: 430-5.
23. Whitaker M. Calcium at fertilization and in early development. Physiol Rev 2006; 86(1): 25-88.
24. Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Kermani N. The prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance according to the phenotypic subgroups of polycystic ovary syndrome in a representative

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-20]

sample of Iranian females. J Res Med Sci 2011; 16(6):763-9.

25. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988; 16:1215.
26. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2009; 161: 575-82.
27. Ngo DT, Chan WP, Rajendran S, Heresztyn T, Amarasekera A, Sverdlov AL, et al. Determinants of insulin responsiveness in youngwomen: impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D. Nitric Oxide 2011; 25: 326-30.
28. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kolusari A, Yildizhan B, Sahin HG, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. Arch Gynecol Obstet 2009; 280: 559-63.
29. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114: 577-83.
30. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357(3):266-81.
31. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. Endocrinology 2000; 141: 1317-24.
32. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Rev 1998; 78(4): 1193-231.
33. Jenster G, Spencer TE, Burcin MM, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Steroid receptor induction of gene transcription: a two-step model. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94: 7879-84.
34. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocr Rev 2008; 29:726-76.
35. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. Nutr Res Rev 2009; 22: 82-92.
36. Mahmoudi T, Gourabi H, Ashrafi M, Yazdi RS, Ezabadi Z. Calciotropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2010; 93: 1208-14.
37. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. Metabolism 2011; 60(10): 1475-81.
38. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr 2000; 72: 690-3
39. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Balaris V, et al. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. Clin Chem 2005; 51: 1691-7.
40. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2017-29.
41. Maestro B, Da´vila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 84: 223-30.
42. Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. Diabetologia 1967; 3: 47-9.
43. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 26-34.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-20]

44. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. Gastroenterology 2007; 132: 2169-2180.
45. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. Fertil Steril 2009; 92: 1381-3.
46. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2011; 164: 741-9.
47. Ranjzad F, Mahban A, Shemirani AI, Mahmoudi T, Vahedi M, Nikzamir A, Zali MR. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. J Assist Reprod Genet 2011; 28: 225-32.
48. Bagheri M, Abdi Rad I, Hosseini Jazani N, Nanbakhsh F. Gene variations of vitamin D receptor TaqI in exon 9 (T/C) (rs731236) and polycystic ovary syndrome risk. Int J Fertil Steri (IJFS)2013; 7(2). (In Press)

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-20]