عدم ارتباط چندشکلی آدیپونکتینT>G ٤٥+ با خطر ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در زنان استان آذربایجان غربی، ایران

لیلا فنجانچی رهنما[۱]، مرتضی باقری*[۲]، لیلا پیشکار[۳]، عیسی عبدی راد[٤]، فریبا نانبخش[٥]

تاریخ دریافت ۱۳۹۸/۰۷/۱۱ تاریخ پذیرش ۱۳۹۸/۱۲/۰۹

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک رایج‌ترین علت نازایی است و با عدم تخمک‌گذاری و هیپرآندروژنیسم مشخص می‌شود. شیوع سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در بین زنان ایرانی معادل ۱۴/۶ درصد گزارش‌شده است. تاکنون چندین واریانت ژنی مستعدکننده سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شناسایی شده است. نتایج مطالعات مختلف به‌صورت متناقض می‌باشد؛ بنابراین با توجه به عوارض دارویی و از طرف دیگر هزینه بالای درمان بیماران، به‌منظور مدیریت بیماران در این مطالعه چندشکلی T>G ۴۵+ در اگزون ۲ ژن آدیپو نکتین و ارتباط آن با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در زنان استان آذربایجان غربی (ایران) ارزیابی گردید.

مواد و روش کار: این مطالعه در دو گروه بیمار (به تعداد ۵۰ نفر) و شاهد (به تعداد ۵۰ نفر) انجام شد. ۳ میلی‌لیتر خون محیطی در لوله‌های فالکون حاوی ماده ضد انعقاد خون از افراد شرکت‌کننده در مطالعه اخذ شد. برای استخراج DNAی ژنومی از روش نمک اشباع استفاده شد. برای تعیین آلل‌ها و ژنوتایپ‌ها از روش RFLP-PCR استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین سنی افراد مشارکت‌کننده در این طرح معادل 25/03±3/6 در گروه بیمار و ۴/۸ ± ۲۷/۰۱ در گروه شاهد بود. کلیه بیماران شرکت‌کننده در این طرح با شاخص توده بدنی26/04±3/9 چاقی متوسط داشتند. کلیه بیماران هیرسوت بودند. در این مطالعه اختلاف معنی‌داری در گروه‌های مورد و شاهد مطالعه شده به لحاظ فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌ها مشاهده نشد. در گروه شاهد آلل‌ها و ژنوتایپ‌های مشاهده‌شده در چندشکلی T>G ۴۵+ در اگزون ۲ ژن آدیپو نکتین در تعادل هاردی-واینبرگ بودند. مقادیر کای اسکوئر و *P*-Value با درجه آزادی ۲ به ترتیب معادل (۳/۸۴ >) ۳/۲ و ۰/۱ می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری: چندشکلی T>G ۴۵+ در اگزون ۲ ژن آدیپو نکتین از ریسک فاکتورهای خطر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در جمعیت زنان استان آذربایجان غربی نیست. بررسی سایر ریسک فاکتورهای مرتبط با عوامل ژنتیکی و محیطی و تعامل آن‌ها با یکدیگر توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، پلی‌مورفیسم، ژن آدیپو نکتین

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی‌ویکم، شماره اول، ص ۵۲-٤۰، فروردین ۱۳۹۹

آدرس مکاتبه: مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده پزشکی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران. ، تلفن: ۰۴۴-۳۲۷۷۰۹۶۹
Email: mortezabagheri@umsu.ac.ir

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به‌عنوان یک بیماری پیچیده ، از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز و هورمونی در زنان است. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک رایج‌ترین علت نازایی به خاطر عدم تخمک‌گذاری محسوب می‌شود. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در حدود ۲ تا ۲۰ درصد از جمعیت زنان در سنین باروری دیده می‌شود. ازنظر بالینی با سیکل‌های نامنظم قاعدگی، فقدان تخمک‌گذاری به‌صورت منظم، رشد مو به‌صورت غیر نرمال در چهره، ناباروری، افزایش وزن و نیز تخمدان پلی‌کیستی شناخته می‌شود (۱،۲). نتایج مطالعات اخیر نشان داده است که سندرم

[۱] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه و فناوری‌های نوین، واحد الکترونیکی دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، پژوهشکده پزشکی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)
[۳] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه و فناوری‌های نوین، واحد الکترونیکی دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[٤] دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، پژوهشکده پزشکی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، ارومیه، ایران
[٥] دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، پژوهشکده پزشکی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، ارومیه، ایران

تخمدان پلی‌کیستیک با مقاومت به هورمون انسولین و نیز افزایش جبرانی سطح هورمون انسولین در خون، مشخص می‌شود که در زنان چاق و همچنین زنان دیگر (غیر چاق) که سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دارند، دیده می‌شود(۳). در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک سطح لیپیدهای خون تغییراتی را به وجود آورده و منجر به افزایش نسبت سطح سرمی هورمون LH به FSH، افزایش سطح سرمی هورمون تستسترون و پرولاکتینمی شود (۳). در زنان با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک سطح هموسیستئین در مقایسه با زنان کنترل سالم فاقد سندرم تخمدان پلی کیستیک بیشتر است و نیز لایه میانی جدار عروق ضخیم‌تر است. بنابراین احتمال بروز آترواسکلروز زودرس افزایش می‌یابد. در شرایط طبیعی بارداری سطح هموسیستئین کاهش می‌یابد. فاکتورهای متعددی نظیر سن، جنسیت، مصرف سیگار، هورمون انسولین و فعالیت‌های فیزیکی دیگر سطح هموسیستئینی را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۴). چاقی و دیس‌لیپیدمی در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک در مقایسه با گروه زنان سالم رایج‌تر می‌باشد. ۴۰ درصد مبتلایان، دچار چاقی بیش‌ازحد و همچنین ۷۵ درصد مبتلایان نازا هستند (۵). سندرم تخمدان پلی‌کیستیک رایج‌ترین دلیل برای ناباروری می‌باشد؛ و نیز به علت بروز هیپرآندروژنیسم و مقاومت به هورمون انسولین در صورت حاملگی، احتمال بروز سقطهای خودبه‌خودی مکرر را افزایش می‌دهد (۴،۵). زنان با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تفاوت‌های ژنتیکی و فنوتایپی زیادی را با یکدیگر نشان می‌دهند. لذا با انجام مطالعات متعدد در این زمینه، گام‌های مهمی در درمان، مشکلات قاعدگی، ناباروری و نیز پیشگیری از پوکی استخوان در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک برداشته می‌شود. با توجه به اینکه در زنان ایرانی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شایع می‌باشد، در این مطالعه فراوانی آللها و ژنوتایپ‌های آدیپونکتین در اگزون ۲ (T>G ۴۵+) در زنان با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و زنان سالم تعیین و مقایسه شد تا نقش پلی‌مورفیسم‌های T>G ۴۵+ (rs2241766) در اگزون ۲ ژن آدیپونکتین در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در زنان استان آذربایجان غربی (ایران) ارزیابی گردد.

مواد و روش کار

حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار Power Ssc معادل ۴۹ نفر در هر گروه تعیین گردید (Power = % 85، α = ۰/۰۵). این مطالعه در دو گروه شامل گروه‌های بیمار و شاهد انجام شد. بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بر اساس معیار رتردام در سال ۲۰۰۳ به تعداد ۵۰ نفر (در سنین ۲۰-۳۵ سال) از بین زنان مراجعه‌کننده به بیمارستان مطهری ارومیه به‌صورت متوالی و آسان در صورت داشتن رضایت آگاهانه انتخاب شدند. معیار رتردام شامل تظاهر ۲ مورد از ۳ مورد از معیارهای زیر به‌عنوان ملاک تشخیص بالینی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد: ۱- اولیگو منوره و آمنوره، ۲- یافته‌های سونوگرافی مبنی بر داشتن تخمدان پلی‌کیستیک،۳- علائم شیمیایی و کلینیکی هیپر آندروژنیسم نظیر پر مویی و آکنه یا یافته‌های بالینی هیرسوتیسم.

زنان با سیکل‌های غیرمنظم قاعدگی و فقدان تخمک‌گذاری، اولیگو اوولاسیون، علائم شیمیایی و یا علائم کلینیکی هیپر آندروژنیسم و ظاهر تخمدان پلی‌کیستیک شرایط ورود به مطالعه را دارند. به همان صورت گروه شاهد از میان مراجعه‌کنندگان به بیمارستان مطهری ارومیه به تعداد ۵۰ نفر زن غیر مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (در سنین ۲۰-۳۵ سال) که برای معاینات معمول و دوره‌ای زنان مراجعه کرده بودند و نیز بیماری‌هایی نظیر اختلالات کلیوی و دیابتی نداشتند به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. شرایط 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 هرگونه اختلال عملکردی کلیوی (کراتینین بالای ۱/۳ میلی‌گرم بر دسی لیتر) ۳- ابتلا به دیابت ۴- استعمال داروهای هورمونی و متفورمین ۵- وجود هرگونه بیماری‌های زمینه‌ای ۶- سابقه بستری ازلحاظ جراحی شکم و لگن ۷- ناباروری در مرد ۸- هیسترو سالپینگو گرافی غیرطبیعی ۹- سطح غیرطبیعی هورمون‌های پرولاکتین و نیز هورمون تیروئیدی.

نمونه‌گیری:

پس از آگاهی دادن به افراد شرکت‌کننده در مطالعه در خصوص نوع مطالعه و اهداف آن و نیز کسب رضایت‌نامه کتبی آگاهانه، ۳ میلی‌لیتر خون محیطی اخذ شد. نمونه‌های خون در لوله‌های فالکون حاوی ماده ضد انعقاد خون (EDTA) جمع‌آوری و تا روز شروع آزمایش و مراحل استخراج DNA ژنومی در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد درون فریزر نگه‌داری شد. روش نمک اشباع[1] برای استخراج DNAی ژنومی بکار رفت (۶). کل نمونه‌های DNA استخراج‌شده از نمونه‌های خون با دستگاه بیوفوتومتر اندازه‌گیری شده و کیفیت DNA استخراج‌شده از نمونه‌های خون تایید گردید. برای انجام واکنش‌های PCR ، مسترمیکس حاوی Tris-HCl (نیم مولار)، MgCl2، (۱/۵ میلی مولار) dATP، (۲۰۰میکرومولار) dCTP، (۲۰۰میکرومولار) dGTP، (۲۰۰میکرومولار) dTTP، (۲۰۰میکرومولار) و ۰/۴ یونیت بر میکرولیترآنزیم پلی مرازی (ژن

[1] Salting out

فناوران) بود. به هر نمونه یک میکرولیتر از پرایمرهای رفت و برگشت با غلظت ۱۰ پیکو مول و ۵۰ نانوگرمDNA ی الگو اضافه شد. در این مطالعه پلی‌مورفیسم های T>G ۴۵+ (rs2241766) در اگزون ۲ ژن آدیپونکتین با استفاده از پرایمرهای 5′- gaagtagactctgctgagatgg-3′ و 5′- tatcagtgtaggaggtctgtgatg-3′ ارزیابی شد (۷). برنامه PCR شامل دناتوراسیون اولیه به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد و ۳۵ سیکل شامل دناتوراسیون به مدت ۴۵ ثانیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، هیبریداسیون به مدت ۴۵ ثانیه در دمای ۵۸ درجه سانتی‌گراد و بهینه سازی به مدت ۱ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد بود (۷). محصول واکنشPCR قطعه‌ای به طول ۳۷۲ باز بود.

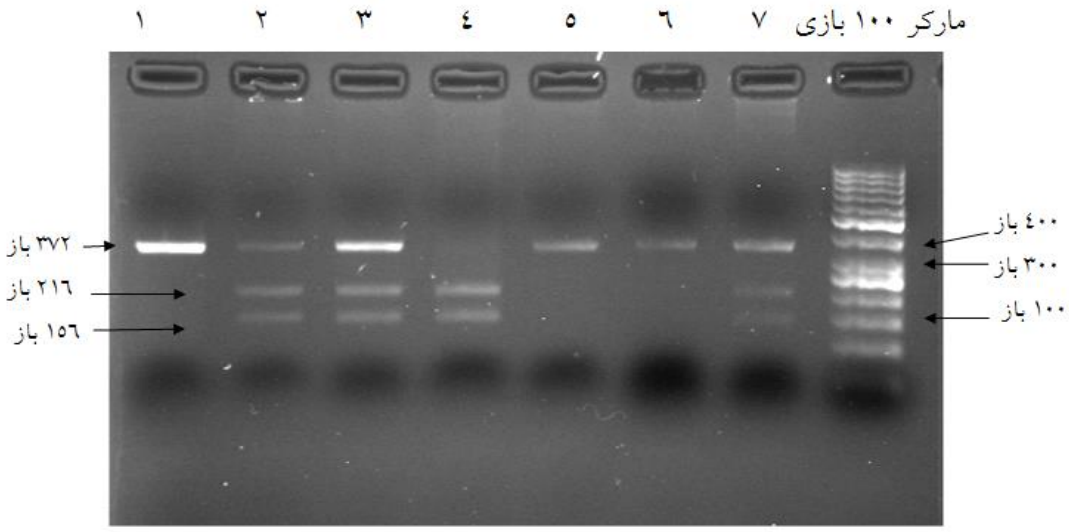
برای تعیین پلی مورفیسم در نمونه ها مقدار ۳-۴ میکروگرم از محصول PCR به همراه ۳ میکرولیتر بافر و یک میکرولیتر از آنزیم برش دهنده SmaI (فرمنتاس) به یک ویال اپندورف منتقل‌شده و حجم آن با آب مقطر استریل به ۳۰ میکرولیتر رسید. سپس این محلول به مدت ۶-۱۲ ساعت در بن ماری ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت تا فعالیت آنزیم کامل شود. جهت تعیین اندازه محصولات به دنبال هضم آنزیمی قطعات تکثیر یافته، الکتروفورز با استفاده ژل آگاروز ۲ درصد انجام شد. بعد از برش آنزیمی محصولات PCR توسط آنزیم برش دهنده SmaI قطعات ۲۱۶ و ۱۵۶ بازی برای آلل G و ۳۷۲ بازی برای آلل T حاصل گردید. برش محصولات PCR توسط آنزیم برش دهنده SmaI تحت پروتکل ارائه‌شده توسط شرکت سازنده انجام شد. ژل ۲ درصد حاوی safe stain (سیناکلون) برای مشاهده قطعات مورد نظر تهیه شد. ژل جهت بررسی به ژل داک انتقال یافت وبا نورUV ترانسلومیناتور موردبررسی قرار گرفت و وجود یا عدم وجود باندها بررسی شد. همچنین در یکی از چاهک‌ها پنج میکرولیتر از مارکر ۱۰۰ بازی (Thermo Scientific 100-1000) بارگذاری شد.

آنالیز آماری:

آمار توصیفی برای به دست آوردن فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌ها بکار رفت. با شمارش مستقیم آلل‌ها و ژنوتایپ‌ها، فراوانی و در صد فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌ها تعیین شد. برای مقایسه توزیع فراوانی پلی مورفیسم های مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد از آزمون کای اسکوئراستفاده شده است. در کلیه تست های آماری سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران مشارکت‌کننده در این طرح معادل ۳/۶ ± ۲۵/۰۳ در گروه بیمار و۴/۸ ± ۲۷/۰۱ در گروه کنترل بود. کلیه بیماران شرکت‌کننده در این طرح با شاخص توده بدنی۳/۹±۲۶/۰۴ چاقی متوسط (Overweight – II(Moderately Obese)) داشتند. کلیه بیماران هیرسوت بودند. نتایج حاصل از این مطالعه در جدول‌های شماره ۱و ۲ گردآوری‌شده است. در این مطالعه اختلاف معنی‌داری درگروه‌های مطالعه شده به لحاظ فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌ها مشاهده نشد. آلل‌ها و ژنوتایپ‌ها ی مشاهده‌شده در چندشکلی T>G ۴۵+ در اگزون ۲ ژن آدیپو نکتین در گروه کنترل در تعادل هاردی- واینبرگ بودند. مقادیر کای اسکوئر و P-Value با درجه آزادی ۲ به ترتیب معادل (۳/۸۴ >) ۳/۲ و ۰/۱ می‌باشد. تصویر شماره ۱ عکس ژل را در ۷ نمونه نشان می‌دهد.



شکل (۱) : آنالیز محصولات PCR بعد از برش آنزیمی روی ژل ۲ درصد با مارکر ۱۰۰ بازی در ۷ نمونه

مشاهده باند ۳۷۲ بازی نشاندهنده حضور آلل T و مشاهده باندهای ۲۱۶ و ۱۵۶ بازی نشاندهنده حضور آلل G است.

چاهک‌های شماره ۱، ۵ و ۶ آلل: T ژنوتایپ: TT؛

چاهک‌های شماره ۲،۳ و ۷: آلل: T و آلل: G ژنوتایپ: TG؛

چاهک شماره ۴: آلل: G ژنوتایپ: GG

جدول (۱) : ارزیابی تعادل هاردی- واینبرگ در گروه کنترل

ژنوتایپ/آلل	فراوانی های مورد انتظار برحسب درصد	درصد فراوانی های مشاهده شده در گروه کنترل	فراوانی آللی و ژنوتایپی در گروه کنترل
TT	۳۵/۲۸	۷۴	۰/۷۴
TG	۱۳/۴۴	۲۰	۰/۲۰
GG	۱/۲۸	۶	۰/۰۶
T		۸۴	۰/۸۴
G		۱۶	۰/۱۶

مقادیر کای اسکوئر و *P*-Value با درجه آزادی ۲ به ترتیب معادل ۳/۲ و ۰/۱ در گروه کنترل بود.

جدول (۲): تعداد (درصد فراوانی) انواع آلل‌ها و ژنوتایپ‌های مشاهده شده در چندشکلی T>G ۴۵+ در اگزون ۲ ژن آدیپو نکتین در گروه‌های بیماران و افراد کنترل نرمال و مقایسه آن‌ها با یکدیگر

انواع آلل‌ها و ژنوتایپ‌های ژن *ADIPOQ*	بیماران (درصد) تعداد=۵۰	گروه کنترل (درصد) تعداد=۵۰	نسبت شانس[1]	فاصله اطمینان[2] ۹۵ %	*P*-value
TT	۳۹ (۷۸)	۳۷ (۷۴)	۱/۲۴	۰/۴ – ۳/۱	۰/۶۳
TG	۱۰ (۲۰)	۱۰ (۲۰)	۱	۰/۳ – ۲/۶	۱
GG	۱ (۲)	۳ (۶)	۰/۳۲	۰/۰۳- ۳/۱۸	۰/۳۰
T	۸۸ (۸۸)	۸۴ (۸۴)	۱/۳۹	۰/۶ – ۳/۱	۰/۴۱
G	۱۲ (۱۲)	۱۶ (۱۶)	۰/۷۱	۰/۳- ۱/۶	۰/۴۱

بحث و نتیجه‌گیری

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به عنوان یک بیماری هتروژن، یکی از رایج‌ترین اختلالات هورمونی در زنان در سنین باروری محسوب می‌شود (۸-۱۰). برخی از خصوصیات آن عبارت‌اند از: چاقی، عدم تخمک‌گذاری، آکنه و هیپرآندروژنیسم. علائم و شدت بروز سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در بین زنان مختلف متفاوت می‌باشد (۱۱،۱۲). آدیپو نکتین محصول ژن ADIPOQ در بافت چربی به مقدار زیادی بیان می‌شود. آدیپونکتین برخی از فرایندهای متابولیکی را تنظیم می‌کند که عبارت‌اند از: تنظیم گلوکز وکاتابولیسم اسیدهای چرب (۱۳). ژن آدیپونکتین ۳ اگزون و ۲ اینترون دارد و در ناحیه‌ای به طول ۱۷ کیلو باز روی کروموزوم شماره ۳ قرارگرفته است (۱۴). اغلب مطالعات بر پلی‌مورفیسم‌های T/G۴۵ و G/T۲۷۶ ژن آدیپونکتین متمرکزشده‌اند؛ زیرا آن‌ها با چاقی، مقاومت به انسولین و ریسک دیابت نوع دو مرتبط شده‌اند (۱۵-۱۸). مطالعات بسیاری گزارش‌شده‌اند که ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های T/G۴۵ و G/T۲۷۶ ژن آدیپونکتین و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را نشان می‌دهند ولی نتایج حاصل‌شده در تناقض می‌باشند (۱۹-۲۹). یکی از علل آن می‌تواند میزان اثر محدود این پلی‌مورفیسم‌ها باشد.

مطالعه Zhang و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان داد پلی‌مورفیسم 45G15G(T/G)+ و 276(G/T)+ در ژن آدیپو

[1] OR
[2] CI

نکتین با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در جمعیت زنان چینی ارتباط دارد. در مطالعه ایشان فراوانی‌های آلل‌های T و G و نیز ژنوتایپ‌های TG،TT و GG در ناحیه پلی-مورفیسم 45G15G(T/G)+ ژن آدیپو نکتین در بیماران به ترتیب،۷۰ و ۳۰ درصد و نیز۴۷/۵، ۴۵ و ۷/۵ درصد و فراوانی‌های آلل‌های G وT و نیز ژنوتایپ‌های TG، GG وTT در ناحیه پلی‌مورفیسم 276(G/T)+ ژن آدیپونکتین در بیماران به ترتیب، ۶۵/۸ و ۳۴/۲ درصد و نیز ۴۶/۷، ۳۸/۳ و ۱۵ درصد بود (۱۹).

مطالعه Xita و همکاران در سال ۲۰۰۵ نشان داد ژن آدیپو نکتین با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در جمعیت زنان یونانی ارتباطی ندارد. بااین‌حال، این نوع ژنوم (پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی) ممکن است بر تولید آدیپونکتین و متغیرهای متابولیک مربوط به مقاومت به انسولین/ سندرم متابولیک در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تأثیر بگذارد. فراوانی‌های آلل‌های T و G و نیز ژنوتایپ‌های TG،TT و GG در ناحیه 45T>G ژن آدیپونکتین در بیماران به ترتیب، ۸۸/۵ و ۱۱/۵ درصد و نیز۷۷، ۲۳ و صفر درصد و فراوانی‌های آلل‌های G و T و نیز ژنوتایپ‌های GG، TGوTT در ناحیه 276G>T ژن آدیپو نکتین در بیماران به ترتیب، ۶۳/۵ و ۳۶/۵ درصد و نیز ۳۹، ۴۹ و ۱۲ درصد می‌باشد (۲۰).

رنجزاد و همکاران در سال ۲۰۱۱ فراوانی پلی‌مورفیسم‌های ژن آدیپو نکتین را در زنان با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در یک جمعیت از زنان ایرانی تعیین نمود. فراوانی‌های آلل‌های T و G و نیز ژنوتایپ‌های TG،TT و GG در ناحیه rs2241766 اگزون ۲ ژن آدیپونکتین در بیماران به ترتیب، ۸۲/۱ و ۱۷/۹ درصد و نیز ۶۷/۹، ۲۸/۶ و ۳/۶ درصد تعیین شد (۷).

رنجزاد و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند حضور آلل T و نیز ژنوتایپ TT در اگزون شماره ۲ ژن آدیپو نکتین در ناحیه rs2241766با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در زنان ایرانی ارتباط دارد و در این زنان افزایش معنی‌داری یافته است. حضور آلل T و نیز ژنوتایپ TT در اگزون شماره ۲ ژن آدیپونکتین در ناحیه rs2241766 به میزان ۱/۸ و ۱/۹۳ برابر ریسک ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را در زنان ایرانی افزایش می‌دهد (۲۱).

الفقیه و همکاران در سال ۲۰۱۸ طی یک مطالعه مورد-شاهد زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک را در جمعیت اردنی بررسی نمودند و نتایج مطالعه ایشان نشان داد حضور آلل T در مارکر rs1501299 ژن ادیپونکتین استعداد ابتلا به بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را کاهش می‌دهد (۲۲).

الفقیه و همکاران در سال ۲۰۱۸ طی یک مطالعه کیس کنترل بیماران مبتلا به دیابت را در جمعیت اردنی ارزیابی کردند و نتایج آن مطالعه نشان داد حضور ژنوتایپ‌های GTوTT در مارکر rs1501299 ژن ادیپونکتین استعداد ابتلا به بیماری دیابت را افزایش می‌دهد (۲۳).

رمضانی تهرانی و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند پلی‌مورفیسم ژن گیرنده آدیپونکتین در اگزون شماره ۲ (rs2241766) و گیرنده انسولین در یک نمونه از جمعیت ایران با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ارتباطی ندارد. در این مطالعه، در مجموع ۱۸۶ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با استفاده از معیارهای NIH و ۱۵۶ زن سالم ارزیابی شدند. نمونه‌های آن‌ها برای پلی‌مورفیسم در اگزون ۱۷ و ۸ ژن گیرنده انسولین یا اگزون و اینترن ۲ ژن آدیپونکتین با استفاده از آنزیم‌های برش دهنده ژنوتیپ شدند (۲۴).

دمیرچی و همکاران در سال ۲۰۱۰، ۹۶ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و ۹۳ فرد سالم کنترل شده را ارزیابی کردند. در مطالعه این مقاومت به انسولین از طریق HOMA-IR برآورد شد. سطح آدیپونکتین سرم با استفاده از ELISA اندازه‌گیری شد. برای تعیین پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین، PCR با پرایمرهای مناسب انجام شد. نتایج مطالعه دمیرچی و همکاران نشان داد خطر بروز سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، هیپرآندروژنیسم در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و سطح پایین سرم آدیپونکتین به طور مستقیم به پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین T>G ۴۵+ در اگزون ۲ وابسته نیست، در عوض این پلی مورفیسم ممکن است با مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ارتباط داشته باشد (۲۵).

نامبیار و همکاران در سال ۲۰۱۶ در یک مطالعه مورد-شاهد پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژن resistin و دو پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی ژن آدیپونکتین (rs2241766) (T → G) و (G → T) (rs1501299) را با روش PCR-RFLP مورد تجزیه‌وتحلیل قرار دادند. تجزیه‌وتحلیل آماری به‌منظور تعیین ارتباط تغییرات ژنوتیپیک و آللیک با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد. مطالعه ایشان نشان داد پلی‌مورفیسم ژن resistin می‌تواند نقش مهمی در افزایش خطر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک داشته باشد. بااین‌حال، ژن آدیپونکتین نقش مهمی در افزایش خطر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در جمعیت هند نداشت (۲۶).

جیا و همکاران در سال ۲۰۱۲ در یک مطالعه متا آنالیز، داده‌های ۱۰ مطالعه مورد و شاهد که شامل ۲۸۲۱ نفر شرکت‌کننده بود را آنالیز کردند و نتایج آنالیزهای ایشان نشان داد که چندشکلی T>G ۴۵+ در اگزون ۲ ژن آدیپو نکتین به طور قابل‌توجهی با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ارتباطی ندارد.

درحالی‌که پلی‌مورفیسم G276T به کاهش خطر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مربوط می‌شد (۲۷).

ژانگ و همکاران در سال ۲۰۱۴ برای بررسی ارتباط بین دو نوع پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (rs2241766 و rs1501299) ژن آدیپونکتین و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک سه گروه از افراد یک فامیل را ارزیابی نمودند. در کل ۲۲۴ نفر از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، والدین زیستی و ۲۰۴ نفر از افراد کنترل مرتبط مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs1501299 در ژن آدیپونکتین به طور قابل‌توجهی با خطر بروز سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در جمعیت هان چینی همراه است (۲۸).

Xian و همکاران در سال ۲۰۱۲ طی یک مطالعه متا آنالیز به ارزیابی ارتباط احتمالی بین انواع پلی‌مورفیسم‌های T/G۴۵ و G/T۲۷۶ از ژن آدیپونکتین و ریسک سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پرداختند. در این آنالیز از داده‌های مربوط به ۱۱ مطالعه مورد-شاهد استفاده شد. در این مطالعه ۱۱۷۶ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و ۱۷۵۹ نفر کنترل نرمال ازلحاظ فراوانی‌های آلل‌های T و G و نیز ژنوتایپ‌های TG،TT و GG در ناحیه 45T>G ژن آدیپو نکتین بررسی شدند. مقایسه درصد فراوانی آلل G در مقابل درصد فراوانی آلل T در ناحیه 45T>G ژن آدیپو نکتین در گروه‌های موردمطالعه نشان داد ازلحاظ آماری اختلاف معنی‌داری وجود دارد. این شواهد قوی نشان می‌دهد زنانی که دارای آلل G هستند در معرض ریسک و خطر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک قرار دارند(OR = 1.397, 95% CI 1.156–1.689) (۲۹).

همان‌طور که مشاهده می‌شود مطالعات بسیاری جهت ارزیابی و تست فرضیه وجود ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های T/G۴۵ و G/T۲۷۶ ژن آدیپونکتین و استعداد ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک اجراشده‌اند. این مطالعه طراحی شد تا ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های T/G۴۵ ژن آدیپونکتین را با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در زنان استان آذربایجان غربی ارزیابی نماید. نتایج این مطالعه نشان داد فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های T>G ۴۵+ ژن آدیپونکتین در گروه‌های موردمطالعه اختلاف معنی‌داری ندارد.

نتایج مطالعه Xian و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان داد که استعداد ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به چندشکلی T>G ۴۵+ (نسبت شانس: ۱/۴، با فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۶۹-۱/۱۶) و G/T۲۷۶ (نسبت شانس: ۰/۸۱، با فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۹۴-۰/۷۰) در ژن آدیپونکتین ارتباط دارد. به‌هرحال، مقدار نسبت شانس در جمعیت‌های کوکازین و آسیایی یکسان نیست. برای چندشکلی T>G ۴۵+ در اگزون ۲ ژن آدیپو نکتین مقدار نسبت شانس (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد) معادل (۱/۶۶۱-۱/۰۸۴)۱/۳۴۲برای کوکازین‌ها و (۲/۴۶۹-۱/۰۷۴)۱/۶۲۹برای آسیایی‌ها می‌باشد. برای پلی‌مورفیسم G/T۲۷۶ ژن آدیپونکتین، حضور آلل Tبا استعداد ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در جمعیت آسیایی همراهی دارد (نسبت شانس: ۰/۶۴۱ و فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۸۲۰ -۰/۵۰۱)؛ اما حضور آلل T با استعداد ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در جمعیت کوکازین همراهی ندارد (نسبت شانس: ۰/۹۱۵ و فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۰۹۱ - ۰/۷۶۸) (۲۹).

هتروژنیتی یک مشکل با پتانسیل بزرگ در مطالعات متا آنالیز محسوب می‌شود و منجر به اختلاف معنی‌دار در نتایج جمعیت‌های هتروژن می‌شود (۳۰). با توجه به اینکه انتخاب بیماران بسیارحایز اهمیت است لذا در ادامه شرایط انتخاب بیماران و نحوه انجام مطالعه در مطالعات مختلف در جدول شماره (۳) گردآوری‌شده است:

جدول (۳): شرایط انتخاب بیماران و نحوه انجام مطالعه در مطالعات مختلف

محقق (شماره رفرنس)	سال	کشور	نژاد	منبع انتخاب گروه کنترل	روش بکار رفته	تعداد افراد شرکت‌کننده در گروه‌های موردمطالعه		انتخاب افراد شرکت‌کننده در گروه‌های موردمطالعه	
						مورد	شاهد	مورد	شاهد
سان میلان و همکاران (۳۱)	۲۰۰۴	اسپانیا	کوکازین	از میان مراجعه‌کنندگان به بیمارستان	RFLP-PCR	۷۲	۴۲	ورودی: الیگو اوولاسیون، هایپراندروژنیسم بالینی و بیوشیمیایی	افراد کنترل فاقد صفات چاقی، ناباروری، نشانه‌ها و علائم هایپر اندروژنیسم و دارای

								خروجی: هایپر پرولاکتینمیا، هایپر پلازی آدرنال مادرزادی غیر کلاسیک و تومورهای ترشح‌کننده آندروژن	سیکل قاعدگی منظم بودند.
پانیدیس و همکاران (۳۲)	۲۰۰۴	یونان	کوکازین	از میان مراجعه‌کنندگان به بیمارستان	PCR	۱۳۲	۱۰۰	ورودی: دارا بودن حداقل یکی از موارد الیگو آمنوره، مشکلات ناباروری، هیرسوتیسم، آکنه	زنان داوطلب با سیکل قاعدگی منظم و زنان سالم ازلحاظ هایپر اندروژنیسم
هاپ و همکاران (۳۳)	۲۰۰۵	آلمان	کوکازین	از میان جمعیت عمومی	PCR	۵۳	۵۴۲	شرایط مطرح‌شده در ورکشاپ رتردام سال ۲۰۰۴	زنان سالم ازلحاظ دیابت و سیکل قاعدگی، فقدان علائم هایپر آندروژنیسم
هاینونن و همکاران (۳۴)	۲۰۰۵	فنلاند	کوکازین	از میان مراجعه‌کنندگان به بیمارستان	SNaPshot	۱۴۳	۲۴۵	ورودی: فقدان اوولاسیون، مشاهده تخمدان پلی‌کیستیک بر اساس یافته‌های سونوگرافی خروجی: هایپو تیروزیز، هایپرپرولاکتینمیا، هایپرکورتیزولیسم، هایپر پلازی آدرنال مادرزادی	زنان سالم ازلحاظ هیرسوتیسم، باروری و سیکل قاعدگی
خیتا و همکاران (۳۵)	۲۰۰۵	یونان	کوکازین	از میان جمعیت عمومی	PCR	۱۰۰	۱۴۰	براساس شرایط عنوان‌شده توسط موسسه ملی سلامت کودک در سال ۱۹۹۰	زنان سالم ازلحاظ سیکل قاعدگی (۲۸-۳۰روز) و فاقد نشانه‌های هایپر آندروژنیسم
اسکوبار-موریل و همکاران (۳۶)	۲۰۰۶	اسپانیا	کوکازین	از میان مراجعه‌کنندگان به بیمارستان	RFLP-PCR	۷۶	۴۰	ورودی: فقدان اوولاسیون، هایپراندروژنیسم بالینی و بیوشیمیایی خروجی: هایپر پرولاکتینمیا، هایپر پلازی آدرنال مادرزادی غیر کلاسیک و تومورهای ترشح‌کننده آندروژن	گروه کنترل از زنان لاغر تشکیل‌شده است که داوطلبانه انتخاب‌شده‌اند.
ژانگ و همکاران (۳۷)	۲۰۰۸	چین	آسیایی	از میان مراجعه‌کنندگان به بیمارستان	PCR	۱۲۰	۱۲۰	براساس ۲ مورد از ۳ مورد شرایط ورودی توصیف‌شده ورکشاپ رتردام؛ الیگو یا فقدان اوولاسیون، هایپراندروژنیسم بالینی و بیوشیمیایی و مشاهده تخمدان پلی‌کیستیک بر اساس یافته‌های سونوگرافی	افراد سالم ازلحاظ شرایط توصیف‌شده در ورکشاپ رتردام
یوشیهارا (۳۸)	۲۰۰۹	ژاپن	آسیایی	از میان جمعیت عمومی	TaqMan	۵۹	۹۷	بر اساس شرایط توصیف‌شده برای سندرم تخمدان	زنان ژاپنی سالم ازلحاظ سندرم تخمدان

								پلی‌کیستیک توسط انجمن زنان و زایمان ژاپن	پلی‌کیستیک که توسط انجمن زنان و زایمان ژاپن توصیف‌شده است.
دمیرچی و همکاران (۲۵)	۲۰۱۰	ترکیه	کوکازین	از میان مراجعه‌کنندگان به بیمارستان	PCR	۹۶	۹۳	بر اساس شرایط توصیف‌شده برای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک توسط کنفرانس رتردام	انتخاب افراد سالم به‌صورت تصادفی از میان زنان مراجعه‌کننده به چکاب به‌صورت داوطلبانه در صورت فقدان سابقه بیماری دیابت و تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد.
رنجزاد و همکاران (۷)	۲۰۱۱	ایران	کوکازین	از میان جمعیت عمومی	RFLP-PCR	۱۸۱	۱۸۱	براساس شرایط عنوان‌شده توسط موسسه ملی سلامت کودک در سال ۱۹۹۰	زنان داوطلب با سیکل قاعدگی منظم و زنان سالم ازلحاظ هایپر اندروژنیسم
لی و همکاران (۳۹)	۲۰۱۱	کره	آسیایی	از میان مراجعه‌کنندگان به بیمارستان	RFLP-PCR	۱۴۴	۱۵۹	بر اساس شرایط توصیف‌شده برای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک توسط کنفرانس رتردام	ذکر نشده است.
ژانگ و همکاران (۲۸)	۲۰۱۴	چین	آسیایی	از میان جمعیت عمومی	PCR	۲۲۴	۲۰۴	ورودی: فقدان اوولاسیون، هایپراندروژنیسم بالینی و بیوشیمیایی خروجی: هایپر پرولاکتینمیا، هایپر پلازی آدرنال مادرزادی غیر کلاسیک و تومورهای ترشح‌کننده آندروژن، سندرم کوشینگ، هیپو تیروئیدیسم	زنان داوطلب با سیکل قاعدگی منظم و زنان سالم ازلحاظ هایپر اندروژنیسم، آکنه و هیرسوتیسم و بدون مصرف داروهای هورمونی
نامبیار و همکاران (۲۶)	۲۰۱۶	هند	آسیایی	از میان جمعیت عمومی	RFLP-PCR	۲۸۲	۲۰۰	ورودی: فقدان اوولاسیون، هایپراندروژنیسم بالینی و بیوشیمیایی خروجی: هایپر پرولاکتینمیا، هایپر پلازی آدرنال مادرزادی غیر کلاسیک و تومورهای ترشح‌کننده آندروژن، سندرم کوشینگ، هیپو تیروئیدیسم	زنان داوطلب با سیکل قاعدگی منظم و زنان سالم ازلحاظ هایپر اندروژنیسم، آکنه و هیرسوتیسم و بدون مصرف داروهای هورمونی
رمضانی تهرانی و همکاران (۲۴)	۲۰۱۳	ایران	آسیایی	از میان جمعیت عمومی	RFLP-PCR	۱۸۶	۱۵۶	ورودی: فقدان اوولاسیون، هایپراندروژنیسم بالینی و بیوشیمیایی	زنان داوطلب با سیکل قاعدگی منظم و زنان سالم ازلحاظ هایپر اندروژنیسم، آکنه و

						خروجی: هایپر پرولاکتینمیا، هایپر پلازی آدرنال مادرزادی غیر کلاسیک و تومورهای ترشح‌کننده آندروژن، سندرم کوشینگ، هیپو تیروئیدیسم	هیرسوتیسم و بدون مصرف داروهای هورمونی
مطالعه حاضر	۲۰۱۹	ایران	آسیایی	از میان مراجعه‌کنندگان به بیمارستان	RFLP-PCR	۵۰ ۵۰	براساس ۲ مورد از ۳ مورد شرایط ورودی توصیف‌شده ورکشاپ رتردام؛ الیگو یا فقدان اوولاسیون، هایپراندروژنیسم بالینی و بیوشیمیایی و مشاهده تخمدان پلی‌کیستیک بر اساس یافته‌های سونوگرافی	افراد سالم ازلحاظ شرایط توصیف‌شده در ورکشاپ رتردام

درصد فراوانی ژنوتایپ‌های موردنظر این مطالعه در گروه‌های مختلف در جدول شماره (۴) گردآوری‌شده است:

جدول (۴) : مقایسه نتایج بدست آمده در جمعیت های مختلف

محقق (رفرنس)	سال	درصد تعداد افراد شرکت‌کننده در گروه کنترل			درصد تعداد افراد شرکت‌کننده در گروه مورد		
		GG	TG	TT	GG	TG	TT
سان میلان و همکاران (۳۱)	۲۰۰۴	۲/۴	۲۸/۶	۶۹	۲/۸	۳۰/۶	۶۶/۷
پانیدیس و همکاران (۳۲)	۲۰۰۴	۲	۱۷	۸۱	۵/۳	۲۵	۶۹/۷
هینونن و همکاران (۳۴)	۲۰۰۵	۰/۴	۹	۹۰/۶	۰/۷	۱۱/۹	۸۷/۴
خیتا و همکاران (۳۵)	۲۰۰۵	۲/۹	۲۱/۴	۷۵/۷	۰	۲۳	۷۷
هاپ و همکاران (۳۳)	۲۰۰۵	۳	۲۰/۷	۷۶/۴	۱۳/۲	۱۵/۱	۷۱/۷
اسکوبار-موریل همکاران (۳۶)	۲۰۰۶	۲/۵	۳۲/۵	۶۵	۱/۳	۲۶/۳	۷۲/۴
ژانگ و همکاران (۳۷)	۲۰۰۸	۳/۳	۳۵	۶۱/۷	۷/۵	۴۵	۷۵/۵
یوشیهارا و همکاران (۳۸)	۲۰۰۹	۱۵/۵	۲۹/۹	۵۴/۶	۰	۳۲/۲	۳۲/۲
دمیرچی و همکاران (۲۵)	۲۰۱۰	۳/۲	۱۷/۲	۷۹/۶	۶/۳	۲۰/۸	۷۲/۹
لی و همکاران (۳۹)	۲۰۱۱	۱/۹	۵۲/۸	۴۵/۳	۴/۲	۴۱	۵۴/۹
رنجزاد و همکاران (۷)	۲۰۱۱	۳/۳	۲۹/۸	۶۶/۹	۱/۷	۱۸/۸	۷۶/۶
رمضانی تهرانی (۲۴)	۲۰۱۳	۲/۶	۲۹/۵	۶۷/۹	۱/۱	۲۲/۶	۷۶/۳
ژانگ و همکاران (۲۰۱۴)(۲۸)	۲۰۱۴	۷/۹	۴۴/۴	۴۷/۶	۸/۶	۳۴/۶	۵۶/۸
نامبیار و همکاران (۲۶)	۲۰۱۶	۲۰	۲	۷۸	۲۱/۲۷	۳/۱۹	۷۵/۵۳
مطالعه حاضر	۲۰۱۹	۶	۲۰	۷۴	۲	۲۰	۷۸

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: اول) اینکه تقابل ژن-ژن و ژن-عوامل محیطی که بایستی ارزیابی گردند. دوم) افراد گروه کنترل شرکت‌کننده در طرح برخی از افراد جامعه و برخی از افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان به دلایل سایر موارد بودند که ازلحاظ سندرم تخمدان پلی‌کیستیک سالم بودند.

مطالعه با اندازه جمعیت بزرگ توصیه می‌گردد. بررسی تقابل بین پلی‌مورفیسم‌های موردمطالعه در این پژوهش با سایر

پلی‌مورفیسم‌ها در ژن آدیپونکتین و سایر ژن‌ها و عوامل محیطی توصیه می‌گردد.

نتیجه‌گیری

چندشکلی T>G ۴۵+ در اگزون ۲ ژن آدیپو نکتین از ریسک فاکتورهای خطر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در جمعیت زنان استان آذربایجان غربی نیست.

پیشنهادها

بررسی سایر ریسک فاکتورهای مرتبط با عوامل ژنتیکی و محیطی و تعامل آن‌ها با یکدیگر توصیه می‌شود.

تقدیر و تشکر

از کلیه افرادی که در انجام این طرح ما را یاری نمودند تشکر می نماییم.

References:

1. Crespo RP, Bachega TA, Mendonça BB, Gomes LG. An update of genetic basis of PCOS pathogenesis. Arch Endocrinol Metab2018; 62(3):352-61.
2. Cavalcante MB, Sarno M, Cavalcante CT, Júnior EA, Barini R. Coagulation Biomarkers in Women with Recurrent Miscarriage and Polycystic Ovarian Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. Geburtshilfe Frauenheilkd2019; 79(07):697-704.
3. Arachchillage DR, Makris M. Inherited thrombophilia and pregnancy complications: should we test? Semin Thromb Hemost 2019; 45(1):50-60.
4. Khan A, Karim N, Ainuddin JA, Fahim MF. Polycystic Ovarian Syndrome: Correlation between clinical hyperandrogenism, anthropometric, metabolic and endocrine parameters. Pak J Med Sci2019; 35(5):1227.
5. Conway GS, Agarwal R, Betteridge DJ, Jacobs HS Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1992; 37(2):119-25.
6. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988; 16:1215.
7. Ranjzad F, Mahban A, Shemirani AI, Mahmoudi T, Vahedi M, Nikzamir A, et al. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. J Assist Reprod Genet 2011; 28(3): 225-32.
8. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2745–9.
9. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. Semin Reprod Med 2008; 26:72–84.
10. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:1929–35.
11. Diamanti-Kandarakis E, Economou F. Stress in women: metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome. Ann N Y Acad Sci 2006; 1083:54–62.
12. Essah PA, Wickham EP, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. Clin Obstet Gynecol 2007; 50:205–25.
13. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. Eur J Endocrinol 2003; 148:293–300.
14. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24: 861–8.
15. Filippi E, Sentinelli F, Trischitta V, et al. Association of the human adiponectin gene and insulin resistance. Eur J Hum Genet 2004; 12:199–205.

16. Kaya C, Pabuccu R, Cengiz SD, Dunder I. Comparison of the effects of atorvastatin and simvastatin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010; 118:161–6.
17. Menzaghi C, Ercolino T, Di Paola R, et al. A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. Diabetes 2002; 51:2306–12.
18. Tumvoll M, Tschritter O, Fritsche A, et al. Association of the T–G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. Diabetes 2002; 51:37–41.
19. Zhang N, Shi YH, Hao CF, Gu HF, Li Y, Zhao YR, Wang LC, Chen ZJ. Association of +45G15G(T/G) and +276(G/T) polymorphisms in the ADIPOQ gene with polycystic ovary syndrome among Han Chinese women. Eur J Endocrinol 2008; 158: 255-60.
20. Xita N, Georgiou I, Chatzikyriakidou A, Vounatsou M, Papassotiriou GP, Papassotiriou I, Tsatsoulis A. Effect of adiponectin gene polymorphisms on circulating adiponectin and insulin resistance indexes in women with polycystic ovary syndrome. Clin Chem 2005; 51(2):416-23.
21. Ranjzad F, Mahmoudi T, IraniShemirani A, Mahban A, Nikzamir A, Vahedi M, Ashrafi M, Gourabi H. A common variant in the adiponectin gene and polycystic ovary syndrome risk. Mol Biol Rep 2012; 39 (3):2313-9.
22. Alfaqih MA, Khader YS, Al-Dwairi AN, Alzoubi A, Al-Shboul O, Hatim A. Lower Levels of Serum Adiponectin and the T Allele of rs1501299 of the ADIPOQ Gene Are Protective against Polycystic Ovarian Syndrome in Jordan. Korean J Fam Med 2018; 39(2):108-13.
23. Alfaqih MA, Al-Mughales F, Al-Shboul O, Al Qudah M, Khader YS, Al-Jarrah M. Association of Adiponectin and rs1501299 of the ADIPOQ Gene with Prediabetes in Jordan. Biomolecules 2018; 8(4): pii: E117. doi: 10.3390/biom8040117.
24. Ramezani Tehrani F, Daneshpour M, Hashemi S, Zarkesh M, Azizi F.Relationship between polymorphism of insulin receptor gene, and adiponectin gene with PCOS. Iran J Reprod Med 2013; 11(3):185-94.
25. Demirci H, Yilmaz M, Ergun MA, Yurtcu E, Bukan N, Ayvaz G. Frequency of adiponectin gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome and the association with serum adiponectin, androgen levels, insulin resistance and clinical parameters. Gynecol Endocrinol 2010; 26(5):348-55.
26. Nambiar V, Vijesh VV, Lakshmanan P, Sukumaran S, Suganthi R. Association of adiponectin and resistin gene polymorphisms in South Indian women with polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 200:82-8.
27. Jia H, Yu L, Guo X, Gao W, Jiang Z.Associations of adiponectin gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Endocrine 2012; 42(2):299-306.
28. Zhang W, Wei D, Sun X, Li J, Yu X, Shi Y, Chen ZJ. Family-based analysis of adiponectin gene polymorphisms in Chinese Han polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2014; 101(5): 1419-23.
29. Xian L, He W, Pang F, Hu Y. ADIPOQ gene polymorphisms and susceptibility to polycystic ovary syndrome: a HuGE survey and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 161(2):117-24.
30. Munafo MR, Flint J. Meta-analysis of genetic association studies. Trends Genet 2004; 20:439–44.
31. San Millan JL, Corton M, Villuendas G, Sancho J, Peral B, Escobar-Morreale HF. Association of the polycystic ovary syndrome with genomic variants related to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and obesity. J Clin Endocrinol Metab 2004;89: 2640–6.

32. Panidis D, Kourtis A, Kukuvitis A, et al. Association of the T45G polymorphism in exon 2 of the adiponectin gene with polycystic ovary syndrome: role of delta4-androstenedione. Hum Reprod 2004; 19:1728–33.
33. Haap M, Machicao F, Stefan N, et al. Genetic determinants of insulin action in polycystic ovary syndrome. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 113: 275–81.
34. Heinonen S, Korhonen S, Helisalmi S, et al. Associations between two single nucleotide polymorphisms in the adiponectin gene and polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 2005; 21:165–9.
35. Xita N, Georgiou I, Chatzikyriakidou A, et al. Effect of adiponectin gene polymorphisms on circulating adiponectin and insulin resistance indexes in women with polycystic ovary syndrome. Clin Chem 2005; 51:416–23.
36. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, et al. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. Hum Reprod 2006; 21:2257–65.
37. Zhang N, Shi YH, Hao CF, et al. Association of +45G15G(T/G) and +276(G/T) polymorphisms in the ADIPOQ gene with polycystic ovary syndrome among Han Chinese women. Eur J Endocrinol 2008; 158:255–60.
38. Yoshihara K, Yahata T, Kashima K, Mikami T, Tanaka K. Association of single nucleotide polymorphisms in adiponectin and its receptor genes with polycystic ovary syndrome. J Reprod Med 2009; 54:669–74.
39. Li L, Yun JH, Lee JH, Song S, Choi BC, Baek KH. Association study of+45G15G (T/ G) and +276(G/T) polymorphisms in the adiponectin gene in patients with polycystic ovary syndrome. Int J Mol Med 2011; 27:283–7.

Original Article

ASSOCIATION OF ADIPONECTIN +45 T/G POLYMORPHISM WITH THE RISK OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN WOMEN FROM WEST AZERBAIJAN PROVINCE, IRAN

*Leila Fenjanchi-Rahnema[1], Morteza Bagheri [*2], Leila Pishkar[3], Isa Abdi-Rad[4], Fariba Nanbakhsh[5]*

Received: 12 Oct, 2019; Accepted: 27 Feb, 2020

Abstract

Background & Aims: Polycystic ovary syndrome is the most common cause of infertility and is characterized by the lack of ovulation and hyperandrogenism. The prevalence of polycystic ovary syndrome among Iranian women is 14.6%. Several polycystic ovary syndrome susceptible gene variants have been identified so far. The results of various studies are inconsistent. Due to drug side effects and high cost of treatment, this study was designed to manage patients. In this study, the association of adiponectin +45 T/G polymorphism with the risk of polycystic ovary syndrome in women from West Azerbaijan Province (Iran) was evaluated.

Materials & Methods*:* This study was performed in two groups of patients and controls. 3 ml of peripheral blood was collected from the participants in the study. Saturated salt method was used to extract genomic DNA. PCR-RFLP method was used to determine polymorphisms.

Results*:* The mean age of the participants was 25.03±3.6 in the patient group and 27.01 ± 4.8 in the control group. All the patients who participated in this study had average obesity with a body mass index of 26.04±3.9. All patients were hirsute. In this study, no significant differences were observed between the case and control groups regarding genotypic and allelic frequencies. The observed alleles and genotypes of *ADIPOQ* +45 (T / G) were in Hardy-Weinberg equilibrium in the control group. Chi-square and p-values with two degrees of freedom are 3.2 (<3.84) and 0.1, respectively.

Conclusion**:** *ADIPOQ* +45 (T / G) gene polymorphism is not a risk factor for polycystic ovary syndrome in women of West Azerbaijan Province. Investigation of other risk factors related to genetic and environmental factors and their interaction with each other is recommended.

Keywords**:** Polycystic Ovarian Syndrome, Polymorphism, ADIPOQ gene

Address**:** Cellular and Molecular Research Center, Cellular and Molecular Medicine Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
Tel: +98-44-32770969
E-mail: mortezabagheri@umsu.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2020: 31(01): 52 ISSN: 2717-008X

[1] Biology Department, Faculty of Basic Sciences and Technology Innovation, Islamic Azad University Electronic Campus (IAUEC), Tehran, Iran
[2] Cellular and Molecular Research Center, Cellular and Molecular Medicine Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)
[3] Biology Department, Faculty of Basic Sciences and Technology Innovation, Islamic Azad University Electronic Campus (IAUEC), Tehran, Iran
[4] Cellular and Molecular Research Center, Cellular and Molecular Medicine Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
[5] Cellular and Molecular Research Center, Cellular and Molecular Medicine Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran