Archive of SID

Journal of
Inflammatory Diseases
(Previous Title: The Journal of Qazvin University of Medical Sciences)

February & March 2021. Vol 24. Num 6

Research Paper

Association Between the -1031 (T/C) Polymorphism of TNF-α Gene and Biochemical Factors in Women With Polycystic Ovary Syndrome

Mehdi Sahmani[1], Talaate Dabaghi Ghaleh[2], Maryam Yargholi[2], Farshad Foroghi[3], *Amir Javadi[4,5], Khadijeh Taherkhani[6]

1. Department of Biochemistry, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
2. Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
3. Department of Immunology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
4. Department of Social Sciences, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
5. Medical Microbiology Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
6. Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Sahmani M, Dabaghi Ghaleh T, Yargholi M, Foroghi F, Javadi A, Taherkhani Kh. Association Between the -1031 T/C Polymorphism of TNF-α Gene and Biochemical Factors in Women With Polycystic Ovary Syndrome. Journal of Inflammatory Diseases. 2021; 24(6):486-497. https://doi.org/10.32598/JQUMS.24.6.1

https://doi.org/10.32598/JQUMS.24.6.1

CC BY NC

Received: 23 Jun 2020
Accepted: 11 Nov 2020
Available Online: 01 Feb 2021

Keywords:
Polycystic ovary syndrome, TNF-α, Gene polymorphism

ABSTRACT

Background Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α) gene, as an inflammatory factor, plays an important role in reproductive physiology, especially in women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS).

Objective This study aims to investigate the relationship between the -1031 T/C polymorphism of TNF-α gene and biochemical factors in women with PCOS.

Methods In this case-control study, participants were 106 women with PCOS and 114 healthy women referred to Kosar Hospital in Qazvin, Iran. The TNF-α gene's polymorphism was determined using Polymerase Chain Reaction (PCR) technique and PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) method. Biochemical factors of serum levels were also measured in two groups. Logistic regression analysis examined the relationship between the frequency of alleles in different states and the risk of PCOS.

Findings There were statistically significant difference in the mean levels of total cholesterol, triglycerides, testosterone, two-hour blood glucose and body mass index between the groups, whose values were higher in women with PCOS compared to healthy women (P<0.001). In women with PCOS, the mean serum levels of triglyceride and high-density lipoprotein were significantly different between the three TT, CC, TC genotypes of TNF-α gene polymorphism (P<0.05). The results of regression analysis showed that the TT genotype had significant association with the risk of PCOS (OR=2.43, P=0.006, 95%CI: 1.28-2.62).

Conclusion It seems that there is a relationship between the -1301 (T/C) polymorphism of TNF-α gene and the risk of PCOS in women.

Extended Abstract

1. Introduction

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women and the most common cause of anovulatory infertility [1] followed by a review of formal guidelines, when they exist. The article ends with the authors' clinical recommendations. Stage A 22-year-old woman reports having hirsutism and irregular menses. She describes unpredictable and infrequent menses (five or six per year. Its global prevalence is about %5–10% [2]. This syndrome is characterized by symptoms such as menstrual disorders (especially oligomenorrhea), presence of small cysts in the ovaries on ultrasound images, and the symptoms of hyper-

* *Corresponding Author:*
Amir Javadi, PhD.
Address: Department of Social Sciences, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
Tel: +98 (28) 33336001
E-Mail: javadi_a@yahoo.com

www.SID.ir

Archive of SID

Journal of
Inflammatory Diseases
(Previous Title: The Journal of Qazvin University of Medical Sciences)

androgenism such as hirsutism, acne, and hair loss [3, 4]. Although the exact cause of PCOS is still unknown, genetic factors can play an important role in the development of this disease. A number of studies have found some genetic factors associated with PCOS in different populations [4-8]. Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α) is an adipokine that plays an important role in systemic inflammation. This inflammatory factor is produced by macrophages, mast cells, lymphocytes and epithelial cells. Moreover, TNF-α is involved in some biological activities such as cell proliferation and differentiation, induction of programmed cell death, cachexia, and tumor regression [9]. It is located in the short arm of chromosome 6 (6p21.2) and consists of 4 exons and 3 introns [9]. Several single-nucleotide polymorphisms have been identified in the promoter region of this gene, one of the most common of which is -1301 (T/C) polymorphism. Various studies have been performed on the effects of this polymorphism of TNF-α gene on some inflammatory diseases such as inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis and breast cancer [11-14] which has been considered as one of pathogenic factors for various diseases. The promoter -1031(T/C. In addition, previous studies have shown that this polymorphism plays an important role in the incidence of endometriosis and preeclampsia in Asian women [11, 15, 16] which has been considered as one of pathogenic factors for various diseases. The promoter -1031(T/C). Given the important role of this polymorphism in the incidence of various diseases, including gynecological diseases, the present study aims to, for the first time, investigate the relationship of this polymorphism and biochemical factors with a susceptibility to PCOS in Iranian women.

2. Materials and Methods

In this case-control study, 106 women with PCOS and 114 age-matched apparently healthy control women with normal menstrual cycles were recruited from the Reproductive Center of Kowsar Hospital in Qazvin, Iran. All patients met the diagnostic criteria for PCOS according to the 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM PCOS consensus; i.e. the presence of at least two of the following criteria: oligo-ovulation and/or anovulation, clinical and/or biochemical hyperandrogenism, and polycystic ovaries on ultrasound images. Women with hypothyroidism, pregnancy, non-classical congenital adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, and family history of diabetes were excluded from the study. For measuring biochemical parameters, 5 ml of blood was collected in two test tubes, one containing Ethylenediaminetetraacetic Acid (EDTA) used as anticoagulant for molecular tests and the other one without any anticoagulant for serum preparation. A DNA purification kit (QIAamp, Qiagen, USA) was used to isolate DNA from the blood leukocytes. For -1301 (T/C) genotype, a 251 bp fragment of DNA was amplified by using a DNA thermal cycler performing Polymerase Chain Reaction (PCR) by using oligonucleotide primers, including 5'-TATGTGATGGACTCACCAGG-3' (Forward primer) and 5'-CCTCTACATGGCCCTGTCTT-3' (Reverse primer). The PCR product was digested with Bbsi restriction enzyme. The fragments underwent electrophoresis by 2%–4% agarose gel and then stained with ethidium bromide. The quantitative data were expressed as Mean±Standard Deviation (SD). Chi-square test and logistic regression analysis were carried out to analyze the data. T-test was used to compare the mean values between the two groups.

3. Results

The frequency of TT allele was 52.8% in the PCOS group and 41.2% in the control group. The frequency of TC allele was 26.4% in the PCOS group and 19.3% the control group. The frequency of CC allele was 20.8% in the PCOS group and 39.5% in the control group. Statistical test results showed a significant relationship between genotypic dispersion in TNF-α gene promoter resulting from -1301 (T/C) polymorphism of the two groups ($P<0.01$). Moreover, results showed that TT genotype was associated with an increased risk of PCOS (OR=2.43, P=0.006, 95%CI: 1.28-2.62).

4. Discussion and Conclusion

The present study showed a relationship between -1301 (T/C) polymorphism of TNF-α gene and the risk of developing PCOS, such that with the increase of CC allele, the risk of PCOS decreases. PCOS is a polygenic pathological disorder that can affect several body organs [4, 7, 8]. Obesity and insulin resistance are associated with PCOS [4, 19]. Numerous studies have been performed on the association between the 1301 T/C polymorphism and diseases such as Behcet's syndrome, Crohn's disease and rheumatoid arthritis [11, 26-28] which has been considered as one of pathogenic factors for various diseases. The promoter -1031(T/C. In patients with Behcet's syndrome and Crohn's disease, an increase in allele of -1301 (T/C) polymorphism has been reported compared to healthy people, while in patients with ulcerative colitis and hyperandrogenism, the frequency of this allele was lower than the in healthy people [11, 28-30] which has been considered as one of pathogenic factors for various diseases. The promoter -1031(T/C. In the present study, it was shown that the C allele can have a protective role in people with PCOS; This is consistent with the results of a previous study [11] which has been considered as one of pathogenic factors for various diseases. The promoter -1031(T/C). Our results showed a statistically significant difference between the mean serum triglyceride level, High-

www.SID.ir

Archive of SID

Density Lipoprotein (HDL), and the type of polymorphism in women with PCOS. Women with C allele of -1301 (T/C) polymorphism had lower serum triglyceride levels and higher HDL than other genetic groups. Since the increase in triglyceride level and decrease in HDL are important risk factors for obesity, insulin resistance and body mass index, it can be concluded that the change of these parameters in TT genotypes can play an effective role in development of PCOS in humans. In this study, patients with PCOS had a significant increase in testosterone and a decrease in Luteinizing Hormone (LH) compared to controls, which is consistent with the results of previous studies [4, 31, 32] abnormalities in lipid profile and intrinsic inflammatory status are associated with disease progression. The purpose of this study was to evaluate the effect of the I405V polymorphism of cholesteryl ester transfer protein (CETP. Increased testosterone and decreased LH levels can be important risk factors for developing PCOS. Furthermore, despite significant differences in the levels of sex hormones such as testosterone and LH between PCOS and control groups, but, no difference was found between controls and PCOS patients who had -1301 (T/C) polymorphism of TNF-α gene.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The present study obtained its Ethical Approval from the Research Ethics Committee of Qazvin University of Medical Sciences (Code: IR.QUMS.REC.1396.7). In this study, the principles of ethics in medical research were considered according to the Helsinki Declaration and the National Ethics Committee in Medical Research. All patient information was kept confidential.

Funding

This study was extracted from the PhD. thesis of the third author at Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin.

Authors' contributions

Conceptualization: Mehdi Sahmani, Talaate Dabaghi Ghaleh, Farshad Foroghi; Writing, editing & review: Mehdi Sahmani, Maryam Yargholi, Amir Javadi; Methodology and data analysis: Amir Javadi; Laboratory tests: Farshad Foroghi, Khadijah Taherkhani; Project administration: Mehdi Sahmani, Talaate Dabaghi Ghaleh.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors would like to thank Ms. Zahra Rashvand, an expert from the reference laboratory.

www.SID.ir

Archive of SID

مجله بیماری‌های التهابی
(عنوان پیشین: مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین)
بهمن و اسفند ۱۳۹۹. دوره ۲۴. شماره ۶

مقاله پژوهشی

ارتباط بین پلی‌مورفیسم (T/C) 1301-پروموتور ژن TNF-α و فاکتورهای بیوشیمیایی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

مهدی سهمانی[۱]، طلعت دباغی قلعه[۲]، مریم یارقلی[۲]، فرشاد فروغی[۳]، *امیر جوادی[۴۵]، خدیجه طاهرخانی[۶]

۱. گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۲. گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۳. گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۴. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۵. مرکز تحقیقات میکروب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۶. مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم‌پزشکی قزوین، قزوین، ایران

تاریخ دریافت: ۰۳ تیر ۱۳۹۹
تاریخ پذیرش: ۲۱ آذر ۱۳۹۹
تاریخ انتشار: ۱۳ بهمن ۱۳۹۹

چکیده

زمینه ژن فاکتور تومور نکروزیس آلفا به عنوان یک فاکتور التهابی نقش مهمی در فیزیولوژی باروری به‌خصوص در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک دارد.

هدف هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم (T/C) 1301- پروموتور ژن TNF-α و فاکتورهای بیوشیمیایی در زنان مبتلا به PCOS بود.

مواد و روش‌ها در این مطالعه مورد و شاهدی، ۱۰۶ زن مبتلا به PCOS و ۱۱۴ زن سالم مراجعه‌کننده به بیمارستان کوثر قزوین مورد بررسی قرار گرفتند. پلی‌مورفیسم ژن TNF-α با استفاده از تکنیک‌های واکنش زنجیره‌ای پلیمراز و چندشکلی طول قطعه محدود تعیین شد. سطح سرمی فاکتورهای بیوشیمیایی نیز در دو گروه اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها نتایج این مطالعه نشان داد که متوسط متغیرهای بیوشیمیایی شامل کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، تستوسترون، گلوکز خون دوساعته و شاخص توده بدن در افراد مبتلا به PCOS اختلاف آماری معنی‌داری با گروه شاهد داشته و مقدار آن در زنان مبتلا به PCOS بیشتر از افراد سالم بود (P<۰/۰۰۱). در زنان مبتلا به PCOS متوسط سطح سرمی تری‌گلیسیرید و HDL بین سه نوع ژنوتیپ TC، CC، TT پلی‌مورفیسم ژن TNF-α با یکدیگر اختلاف آماری معنی‌داری داشتند (P<۰/۰۵). همچنین ارتباط آماری معنی‌داری بین نوع آلل‌ها و شانس ابتلا به PCOS وجود داشت؛ به طوری که ژنوتیپ TT با افزایش خطر ابتلا به PCOS همراه بود (OR=۲/۴۳, CI=۱/۲۸-۲/۶۲, P=۰/۰۰۶).

نتیجه‌گیری با توجه به یافته‌ها به نظر می‌رسد بین پلی‌مورفیسم (T/C)1301- پروموتور ژن TNF-α و خطر ابتلا به PCOS ارتباط وجود دارد.

کلیدواژه‌ها:
سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، پلی‌مورفیسم ژن TNF-α، PCR-RFLP

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک[1] شایع‌ترین اختلال غده‌اندوکرین در زنان و شایع‌ترین علت نازایی ناشی از عدم تخمک‌گذاری است [۱]. میزان شیوع این بیماری در سنین باروری زنان بین ۵ تا ۱۰ درصد است [۲]. این سندرم با علائمی از قبیل اختلالات قاعدگی (به‌خصوص اولیگومنوره)، وجود کیست‌های کوچک در تخمدان در تصاویر سونوگرافی، علائم هایپرآندوژنیسم مانند پُرمویی، آکنه وریزش مو ظاهر می‌شود. زنان مبتلا به این سندرم در معرض افزایش خطر بیماری‌های جدی‌تری از قبیل سرطان آندومتر و پستان، دیس لیپیدمی، فشار خون، افزایش استرس اکسیداتیو، دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی‌عروقی هستند [۳، ۴].

علت قطعی PCOS هنوز ناشناخته است، ولی فاکتورهای

1. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

* **نویسنده مسئول:**
دکتر امیر جوادی
نشانی: قزوین، دانشگاه علوم‌پزشکی قزوین، دانشکده پزشکی، گروه پزشکی اجتماعی.
تلفن: ۳۳۳۳۶۰۰۱ (۲۸) ۹۸+
رایانامه: javadi_a@yahoo.com

www.SID.ir

Archive of SID

ژنتیکی می‌توانند به عنوان عامل مهمی در بروز این بیماری نقش داشته باشند. مطالعات متعددی ارتباط بین عوامل ژنتیکی با استعداد ابتلا به بیماری PCOS در افراد جمعیت‌های مختلف را نشان می‌دهند [۸-۴]. سایتوکاین[۲] یک آدیپوکاین[۳] است که نقش مهمی در التهاب سیستمیک دارد. این فاکتور التهابی توسط ماکروفاژها، ماست سل‌ها، لنفوسیت‌ها و سلول‌های پوششی تولید می‌شود. علاوه بر آن، این سایتوکاین در بعضی از فعالیت‌های بیولوژیک از قبیل تکثیر و تمایز سلولی، القای مرگ برنامه ریزی‌شده سلولی، کاشکسی و همچنین در پس‌رفت تومور نیز نقش دارد [۹]. ژن TNF-α روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۶ (6p21.2) قرار دارد. این ژن حاوی چهار اگزون، سه اینترون و دارای طولی حدود ۳ کیلو جفت باز است [۹]. این ژن اولین‌بار توسط اولد[۴] و همکاران (۱۹۸۵) کلون و بررسی شد [۱۰]. پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی[۵] مختلفی در ناحیه پروموتور این ژن شناسایی شده که یکی از شایع‌ترین آن‌ها پلی‌مورفیسم (T/C) -1301 است. این پلی‌مورفیسم ناشی از جابه‌جایی تک‌نوکلئوتیدی باز آلی تیمین به جای سیتوزین است.

مطالعات مختلفی در مورد اثرات پلی‌مورفیسم (T/C) -1301 ژن TNF-α بر بعضی بیماری‌های التهابی مثل بیماری التهابی روده، آرتریت روماتوئید و همچنین سرطان پستان انجام شده است [۱۴-۱۱]. علاوه بر آن مطالعات قبلی نشان داده است که این پلی‌مورفیسم نقش مهمی در ارتباط با بروز آندومتریوز[۶] و همچنین پره اکلامپسی در زنان جمعیت آسیایی دارد [۱۶، ۱۵، ۱۱]. مطالعه جان یون[۷] و همکاران (۲۰۱۱) ارتباط آماری معنی‌داری بین این پلی‌مورفیسم از ژن TNF-α با بیماری PCOS در زنان کره‌ای را نشان داد [۱۱]. با توجه به نقش مهم این پلی‌مورفیسم در بروز بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های زنان، مطالعه حاضر با هدف ارتباط بین این پلی‌مورفیسم و فاکتورهای بیوشیمیایی با استعداد ابتلای به PCOS در جمعیت زنان ایرانی انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مورد و شاهدی روی ۱۰۶ نفر از زنان مبتلا به PCOS و ۱۱۴ نفر از زنان نابارور انجام شد که در آن‌ها بعد از معاینات بالینی، پاراکلینیک و لاپاروسکوپی هیچ شواهدی دال بر ابتلا به PCOS وجود نداشت. افراد مورد مطالعه از زنان مراجعه‌کننده به مرکز درمانی کوثر استان قزوین انتخاب شدند. تشخیص PCOS بر اساس معیار روتردام ۲۰۰۳ و توسط پزشک متخصص زنان و زایمان انجام گرفت؛ به این صورت که زنان دارای حداقل دو معیار از معیارهای آمنوره یا الیگومنوره، سطوح افزایش‌یافته آندروژن‌ها و وجود تخمدان پلی‌کیستیک در سونوگرافی به عنوان فرد مبتلا به PCOS معرفی می‌شدند [۱۷، ۴].

بازه سنی افراد ۱۸ تا ۴۵ سال و شاخص توده بدنی بین ۲۵ تا ۳۵ کیلوگرم بر متر مربع در نظر گرفته شد. مواردی مثل هایپرتیروئیدیسم، حاملگی، سندرم کوشینگ، هایپرپلازی آدرنال مادرزادی غیرکلاسیک، آندومتریوزیس و سابقه ابتلا به دیابت از جمله معیارهای خروج این مطالعه بود. هیچ‌کدام از مراجعه‌کنندگان مصرف قرص‌های ضدبارداری و همچنین قرص‌های دیگر در طول سه ماه قبل از مطالعه را نداشتند.

به منظور اجتناب از سوگیری انتخاب، نمونه‌های گروه شاهد از نظر متغیر سن با گروه مداخله همسان انتخاب شدند. پس از اخذ رضایت‌نامه آگاهانه، ۵ سی‌سی خون کامل در دو لوله آزمایش، یک لوله آزمایش حاوی ضدانعقاد EDTA[۸] جهت آزمایشات مولکولی و لوله دیگر بدون ضد انعقاد برای تهیه سرم جهت اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی جمع آوری شد. نمونه‌های جمع‌آوری‌شده به آزمایشگاه منتقل و در دمای منهای ۷۰ درجه سانتی‌گراد تا زمان آزمایش نگهداری شدند. ابتدا DNA نمونه‌های مورد مطالعه با استفاده از کیت کیاژن (QIAamp DNA Mini Kit, Qiagen, Germany) استخراج شدند. یک قطعه از DNA ژنومی به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) توسط پرایمرهای مستقیم F:5′ TATGTGATGGACTCACCAGG 3′ و پرایمر معکوس R: 5′ CCTCTACATGGCCCTGTCTT 3′ تکثیر شدند. Tm[۹] هریک از پرایمرها به ترتیب ۵۳/۸ و ۵۱/۱ بود. شرایط دمایی ترموسیکلر پس از بهینه‌سازی عبارت بود از: مرحله واسرشت اولیه ۹۶ درجه سانتی‌گراد برای ۵ دقیقه، ۳۰ سیکل ۹۴درجه‌ای دناتوراسیون به مدت ۳۰ ثانیه، ۶۳ درجه سانتی‌گراد اتصال به مدت ۴۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد طویل‌سازی به مدت یک دقیقه و درنهایت طویل‌سازی نهایی در ۷۲ درجه سانتی‌گراد در مدت ۱۰ دقیقه.

به منظور انجام PCR-RFLP، ۱۰ میکرولیتر محصول PCR به مدت یک شبانه‌روز در مجاورت یک میکرولیتر آنزیم Bbs I (تهیه‌شده از شرکت Fermentase آمریکا)، ۱۷ میکرولیتر آب و ۲ میکرولیتر از باز مخصوص آنزیم (۱۰x Fast Digest Buffer)، با حجم نهایی ۳۰ میکرولیتر، بعد از مخلوط کردن در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. محصولات PCR پس از انجام RFLP بر روی ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز و با اتیدیوم بروماید رنگ‌آمیزی شدند. پس از برش در ژن، قطعه‌هایی به طول 180bp, 71bp و 13bp حاصل شد. برای تشخیص باندها بر روی ژل از DNA Ladder، ۱۰۰bp استفاده شد که از شرکت Fermentase خریداری شد (شکل شماره ۱).

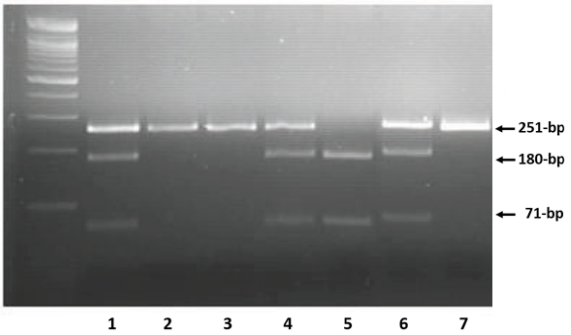
به منظور بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی میزان کلسترول

2. Tumour Necrosis Factor alpha (TNF-α)
3. Adipokine
4. Old
5. Single-Nucleotide Polymorphism (SNP)
6. Endometriosis
7. Jun

8. Ethylenediaminetetra-acetic.Acid
9. Thermal melting

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۱. باندهای حاصل از تأثیر آنزیم Bbs I روی محصول PCR ردیف سمت چپ سایز مارکر 100bp، ردیف شماره ۲، ۳ و ۷ هموزیگوت TT (قطعات 251bp و 13bp)، ردیف شماره ۱، ۴ و ۶ هتروزیگوت CT (قطعات 180bp، 251bp و 71bp) و ردیف شماره ۵ هموزیگوت CC (قطعات 180bp، 71bp و 13bp) ضمناً باند 13bp در ژل قابل رؤیت نیست.

تام[10]، لیپوپروتئین با دانسیته بالا[11] و تری‌گلیسیرید[12] به ترتیب با روش‌های آنزیماتیک استاندارد کلسترول اکسیداز و گلیسرول کیناز با دستگاه آنالیزور هیتاچی (ساخت ژاپن) اندازگیری شد.

برای محاسبه لیپوپروتئین با دانسیته پایین[13] از فرمول فریدوالد[14] استفاده شد (فرمول شماره ۱) [۱۸].

۱.

$$LDL\text{-}c\ (mg/dL) = TC\ (mg/dL) - HDL\text{-}c\ (mg/dL) - TG\ (mg/dL)/5$$

میزان گلوکز سرم با روش گلوکز اکسیداز و با دستگاه آنالیزور هیتاچی اندازه‌گیری شد. سطح سرمی هورمون‌های FSH، LH، پرولاکتین و تستوسترون با استفاده از روش کمی لومینسانس[15] توسط دستگاه Cobas e 411 analyze (ساخت ژاپن) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها به صورت درصد و فراوانی و میانگین ± انحراف معیار ارائه شد. برای بررسی نرمالیتی داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف[16] استفاده شد. ارتباط بین فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها در بین پلی‌مورفیسم‌ها با آزمون مجذور کای و ارتباط همبستگی بین پیامد و متغیرهای پیش‌بینی‌کننده از آنالیز رگرسیون لجستیک انجام شد. نسبت شانس[17] با فاصله اطمینان ۹۵ درصد

10. Total Cholesterol (TC)
11. High-density lipoprotein (HDL-C)
12. Triglycerides (Tri)
13. Low-density lipoprotein (LDL-C)
14. Friedewald
15. Chemi. Luminescence
16. Kolmogorov Smirnov
17. Odds Ratio (OR)

جدول ۱. مقایسه خصوصیات جمعیت‌شناختی و بیوشیمیایی در دو گروه شاهد و مبتلا به PCOS

متغیر	میانگین±انحراف معیار		سطح معنی‌داری
	شاهد (n=۱۱٤)	مداخله (n=۱۰٦)	
*سن (سال)	۳۱/۵±۶/۲	۳۲/۴±۵/۴	۰/۲۱۹
*شاخص توده بدن (Kg/m^2)	۲۶/۱±۳/۶	۳۲/۵±۴/۴	<۰/۰۰۱
کلسترول تام (mg/dL)	۱۷۷/۵±۱۳/۵	۲۰۱/۸±۲۴/۹	<۰,۰۰۱
تری‌گلیسیرید (mg/dL)	۱۱۴/۳±۳۰/۹	۱۳۶/۷±۴۲/۷	<۰/۰۰۱
HDL-C(mg/dL)	۴۰/۹±۲/۷	۴۰/۸±۲/۸	۰/۷۸۸
LDL-C(mg/dL)	۹۹/۳±۷/۹	۱۰۱/۲±۷/۶	۰/۰۷۱
گلوکز ناشتا (mg/dL)	۹۴/۶±۱۵/۱	۹۲/۱±۱۰/۳	۰/۱۵۶
LH (IU/L)	۱۵/۲±۵/۳	۱۶/۲±۵/۹	۰/۱۸۷
FSH (IU/L)	۹/۵±۴/۵	۱۰/۵±۴/۹	۰/۱۵۵
پرولاکتین (µg/L)	۳۵/۷±۹/۵	۳۶/۴±۱۰/۷	۰/۶۰۷
تستوسترون (nmol/L)	۵۲/۶±۴۰/۷	۶۶/۱±۳۵/۳	۰/۰۰۹
استرادیول (pg/ml)	۹۷/۱±۴/۸	۸۰/۴±۴/۳	<۰/۰۰۱
قند خون ۲ ساعت بعد (mg/dL)	۱۴۲/۰±۱۵/۵	۱۵۰/۱±۲۳/۹	۰/۰۰۴

www.SID.ir

Archive of SID

محاسبه شد. برای مقایسه میانگین بین دو گروه از آزمون تی استفاده شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

یافته‌ها نشان می‌دهد متوسط شاخص توده بدن، سطح سرمی کلسترول تام، تری‌گلیسیرید و قند خون دوساعته در افراد PCOS به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد است (P<۰/۰۱) (جدول شماره ۱).

متوسط سطح سرمی هورمون‌های تستوسترون به طور معنی‌داری در زنان مبتلا به PCOS بیشتر از گروه شاهد (P=۰/۰۰۹) و متوسط سطح سرمی استرادیول به طور معنی‌داری در زنان مبتلا به PCOS کمتر از گروه شاهد (P<۰/۰۰۱) است. همچنین آزمون آماری ارتباط معنی‌داری بین پراکندگی ژنوتیپی در پروموتور ژن TNF-α منتج‌شده از پلی‌مورفیسم (T/C) 1301- دو گروه نشان داد؛ به طوری که فراوانی آلل TT در گروه PCOS برابر ۵۲/۸ درصد و در گروه شاهد ۴۱/۲ درصد؛ فراوانی آلل TC در گروه PCOS برابر ۲۶/۴ و در گروه شاهد ۱۹/۳؛ درصد و فراوانی آلل CC در گروه PCOS برابر ۲۰/۸ و درگروه شاهد ۳۹/۵ درصد بود (P<۰/۰۱). همچنین ارتباط بین تنوع آلل‌ها با افزایش خطر ابتلا به PCOS با استفاده از آنالیز رگرسیون لجستیگ بررسی شد. نتایج نشان داد ژنوتیپ TT با افزایش خطر ابتلا به PCOS همراه است (OR=۲/۴۳ , CI=۱/۲۸- ۲/۶۲ , P=۰/۰۰۶) (جدول شماره ۲).

جدول ۲. مقایسه پراکندگی ژنوتیپی و آنالیز رگرسیون لجستیک در پروموتور ژن TNF-α منتج شده از پلی‌مورفیسم (T/C) 1301-

ژنوتیپ	تعداد (درصد)		OR (95% CI)	سطح معنی‌داری
	شاهد (n=۱۱٤)	مورد (n=۱۰٦)		
TT	۴۷ (۴۱/۲)	۵۶ (۵۲/۸)	۲/۴۳ (۲/۶۲ – ۱/۲۸)	۰/۰۰۶
TC	۲۲ (۱۹/۳)	۲۸ (۲۶/۴)	۰/۹۴ (۱/۸۴ – ۰/۴۷)	۰/۸۶
CC	۴۵ (۳۹/۵)	۲۲ (۲۰/۸)	–	–

مجله بیماری‌های التهابی

جدول ۳. مقایسه پارامترهای جمعیت‌شناختی و بیوشیمیایی بین گروه‌های ژنوتیپی مرتبط با پلی‌مورفیسم (T/C) 1301- به تفکیک دو گروه

متغیرها	میانگین±انحراف معیار							
	شاهد				مداخله			
	TC (n=۲۲)	CC (n=٤٥)	TT (n=٤٧)	سطح معنی‌داری	TC (n=۲۸)	CC (n=۲۲)	TT (n=٥٦)	سطح معنی‌داری
*سن (سال)	۳۳/۴±۶/۹	۳۱/۹±۵/۷	۳۰/۳±۶/۲	۰/۱۳۱	۳۱/۸±۵/۱	۳۱/۸±۶/۷	۳۲/۶±۵/۲	۰/۷۴۷
*شاخص توده بدن (Kg/m^2)	۲۶/۲±۲/۹	۲۶/۸±۳/۸	۲۵/۴±۳/۷	۰/۲۰۸	۳۱/۵±۳/۹	۳۲/۹±۴/۷	۳۲/۶±۴/۵	۰/۶۴۸
کلسترول تام (mg/dL)	۱۷۴/۱±۱۱/۳	۱۷۶/۸±۱۲/۳	۱۷۹/۷±۱۴/۵	۰/۲۳۴	۲۰۴/۱±۲۶/۹	۱۹۱/۴±۲۲/۲	۲۰۴/۸±۲۴/۹	۰/۰۹۲
تری‌گلیسیرید (mg/dL)	۱۱۶/۵±۲۸/۷	۱۱۲/۱±۲۹/۹	۱۱۵/۴±۳۳/۳	۰/۸۱۸	۱۲۴/۳±۴۱/۱	۱۵۶/۲±۴۰/۵	۱۳۵/۲±۴۲/۳	۰/۰۲۸
HDL-C(mg/dL)	۴۱/۲±۳/۲	۴۰/۳±۲/۵	۴۱/۴±۲/۹	۰/۴۵۰	۳۹/۷±۱/۶	۴۰/۵±۲/۲	۴۱/۴±۳/۲	۰/۰۲۳
LDL-C(mg/dL)	۱۰۱/۶±۷/۹	۹۷/۸±۵/۹	۹۹/۷±۸/۵	۰/۱۱۲	۹۹/۳±۵/۰	۹۹/۹±۷/۲	۱۰۲/۷±۸/۳	۰/۰۸۸
گلوکز ناشتا (mg/dL)	۹۰/۹±۱۴/۳	۹۴/۶±۱۵/۸	۹۶/۳±۱۴/۷	۰/۳۸۸	۹۱/۰±۷/۱	۹۰/۲±۱۰/۹	۹۳/۳±۱۱/۳	۰/۳۹۶
LH (IU/L)	۱۳/۶±۴/۳	۱۶/۳±۵/۷	۱۴/۸±۴/۹	۰/۱۱۱	۱۵/۴±۳/۶	۱۴/۹±۳/۹	۱۷/۱±۶/۳	۰/۱۶۸
FSH (IU/L)	۸/۶±۳/۴	۹/۹±۴/۶	۹/۴±۵/۲	۰/۴۸۳	۱۰/۳±۴/۸	۹/۴±۵/۱	۱۱/۱±۵/۲	۰/۴۷۵
پرولاکتین (µg/L)	۳۸/۱±۱۰/۲	۳۶/۹±۱۰/۰	۳۳/۵±۸/۵	۰/۱۰۰	۳۳/۴±۱۰/۵	۴۰/۵±۱۰/۶	۳۶/۲±۱۱/۹	۰/۰۹۲
تستوسترون (nmol/L)	۵۷/۴±۴۵/۸	۶۰/۸±۴۶/۳	۴۲/۵±۲۹/۷	۰/۰۷۲	۶۷/۷±۳۹/۴	۶۰/۸±۲۶/۹	۶۷/۳±۳۵/۴	۰/۱۴۵
استرادیول (pg/ml)	۸۹/۸±۴/۹	۱۰۴/۵±۴/۸	۹۳/۴±۴/۸	۰/۳۷۴	۸۱/۷±۴/۴	۷۳/۵±۵/۲	۸۲/۴±۴/۸	۰/۷۰۰
قند خون ۲ ساعت بعد (mg/dL)	۱۴۰/۵±۱۰/۷	۱۳۹/۹±۱۵/۷	۱۴۳/۶±۱۷/۲	۰/۳۸۷	۱۴۸/۲±۱۸/۶	۱۴۸/۱±۲۲/۷	۱۵۲/۸±۲۷/۳	۰/۶۰۰

مجله بیماری‌های التهابی

www.SID.ir

Archive of SID

در گروه شاهد مقایسه پارامترهای جمعیت‌شناختی و بیوشیمیایی بین سه گروه ژنوتیپی اختلاف آماری معنی‌داری بین سه ژنوتیپ نشان نداد (جدول شماره ۳). همچنین در گروه PCOS مقایسه این پارامترها بین سه گروه ژنوتیپی نشان داد که تنها متوسط سطح سرمی تری‌گلیسیرید و HDL با یکدیگر اختلاف آماری معنی‌داری دارند (P<۰/۰۵).

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که بین پلی‌مورفیسم (T/C) 1301-از ژن TNF-α و شانس ابتلا به PCOS ارتباط وجود دارد؛ به نحوی که هرقدر در افراد آلل CC بیشتر باشد، خطر ابتلا به PCOS در آن‌ها کمتر است. مطالعات گذشته نشان می‌دهد که بیماری PCOS یک اختلال پاتولوژیکی پلی‌ژنیک است و می‌تواند چندین ارگان را درگیر کند [۴، ۷، ۸]. فاکتورهای ژنتیکی می‌توانند در فنوتیپ متابولیکی و همچنین در باروری زنان مبتلا به PCOS نقش داشته باشند. در این مطالعه ارتباط بین پلی‌مورفیسم1301-(T/C)پروموتور ژن TNF-α با وضعیت ابتلا به PCOS در زنان ایرانی مورد مطالعه قرار گرفت. مطالعات پیشین نشان داده است که چاقی و مقاومت به انسولین با ابتلا به PCOS ارتباط دارد [۱۹، ۴]. TNF-α یک سایتوکاین پیش‌التهابی چندکاره است که نقش مهمی در بروز چندین بیماری دارد. این ژن نه‌تنها در تخمک و سلول‌های گرانولوزای تخمدان، بلکه در مایع فولیکولی موجود در تخمدان وجود دارد [۲۲-۲۰، ۱۱]. این فاکتور می‌تواند با میزان آپوپتوز تخمدان، افزایش هورمون‌های استروئیدی تخمدانی و میزان تخمک‌گذاری در ارتباط باشد [۲۵-۲۳، ۱۱].

میزان بیان این ژن در مرحله رونویسی و هم بعد از رونویسی تنظیم می‌شود. مطالعات متعددی روی ارتباط بین پلی‌مورفیسم 1301-(T/C) از ژن TNF-α و بیماری‌هایی از قبیل سندرم بهجت، بیماری کرون و آرتریت روماتوئید انجام شده است [۲۸-۲۶، ۱۱]. در بیماران مبتلا به سندرم بهجت و بیماری کرون افزایش آلل (T/C) 1301- در مقایسه با گروه شاهد دیده شده است؛ در حالی که در بیماری‌هایی مثل کولیت اولسراتیو و هایپرآندروژنیسم فراوانی این آلل کمتر از گروه شاهد بوده است [۳۰-۲۸، ۱۱]. در مطالعه حاضر نشان داده شد که آلل C می‌تواند نقش حفاظتی در افراد مبتلا به PCOS داشته باشد و نتایج این مطالعه با مطالعه قبلی مطابقت دارد [۱۱]. علاوه بر آن نتایج این مطالعه نشان داد که در زنان مبتلا به PCOS اختلاف آماری معنی‌داری بین متوسط سطح سرمی تری‌گلیسیرید و HDL و نوع پلی‌مورفیسم وجود دارد؛ به طوری که زنان دارای آلل 1301-C سطح سرمی تری‌گلیسیرید پایین‌تر و HDL بالاتر از گروه‌های ژنتیکی دیگر داشتند. از آنجایی که افزایش میزان تری‌گلیسیرید و کاهش HDL به عنوان عوامل خطر مهم در بروز چاقی، مقاومت انسولینی و میزان BMI نقش دارند، می‌توان نتیجه گرفت که افزایش و کاهش میزان این پارامترها در ژنوتیپ‌های TT می‌تواند در بروز PCOS در افراد نقش مؤثر داشته باشد.

در این مطالعه بیماران مبتلا به PCOS به طور معنی‌داری افزایش میزان تستوسترون و کاهش میزان LH نسبت به گروه شاهد داشتند که این یافته‌ها با نتایج مطالعات قبلی مشابهت داشت [۳۲، ۳۱، ۴]. افزایش میزان تستوسترون و کاهش میزان LH می‌تواند از عوامل خطر مهم در ایجاد PCOS باشد. آنالیز داده‌ها نشان داد علی‌رغم اختلاف معنی‌داری که در سطح هورمون‌های جنسی مثل تستوسترون و LH در بین افراد PCOS و گروه شاهد دیده شد، ولی این اختلاف در بین افراد گروه شاهد و PCOS که دارای پلی‌مورفیسم (T/C) 1301- ژن TNF-α بودند، وجود نداشت که این مسئله مطرح می‌شود که احتمالاً این پلی‌مورفیسم با اختلال اندوکرینی در افراد ارتباط ندارد.

تا به امروز هیچ‌گونه مکانیسمی بین ارتباط پلی‌مورفیسم با بروز PCOS گزارش نشده است؛ هرچند مطالعات مختلفی ارتباط بین پلی‌مورفیسم با بروز PCOS را نشان دادند. از این رو مطالعه روی سایر نشانگرهای ایمونولوژیکی و پلی‌مورفیسم‌های مختلف در آینده ضروری به نظر می‌رسد تا بتوان بهتر در مورد اثرات پلی‌مورفیسم‌های ژنی با بیماری PCOS نظر داد. علاوه بر آن با توجه به تفاوت‌های ژنتیکی در جمعیت‌های مختلف و همچنین روش زندگی افراد پیشنهاد می‌شود که مطالعاتی در سطوح وسیع‌تر و در نژادهای مختلف انجام شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم‌پزشکی با کُد IR.QUMS.REC.1396.7 مورد تأیید قرار گرفته است. در این مطالعه اصول اخلاق در پژوهش‌های پزشکی طبق بیانیه هلسینکی و کمیته اخلاق ملی در پژوهش‌های پزشکی در نظر گرفته شد. کلیه اطلاعات بیماران به صورت محرمانه حفظ شد.

حامی مالی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه نویسنده سوم در گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی قزوین‌است. کلیه مخارج آن بر عهده نویسندگان بوده و هیچ کمک مالی از سازمان‌های تأمین‌کننده در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نشده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی: مهدی سهمانی، طلعت دباغ قلعه و فرشاد فروغی؛ نگارش: مهدی سهمانی، مریم یارقلی و امیر جوادی؛ روش‌شناسی و تحلیل داده‌ها: امیر جوادی؛ کارهای آزمایشگاهی: فرشاد فروغی و خدیجه طاهرخانی؛ بازبینی و ویراستاری: مهدی سهمانی، مریم یارقلی و امیر جوادی؛ مدیریت پروژه: مهدی سهمانی و طلعت دباغ قلعه.

www.SID.ir

Archive of SID

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این تحقیق هیچ‌گونه تعارض منافعی ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله نویسندگان مقاله از کارشناس محترم آزمایشگاه رفرانس، سرکار خانم زهرا رشوند، بابت همکاری صمیمانه در پیشبرد مراحل عملی تحقیق تشکر و قدردانی می‌کنند.

www.SID.ir

Archive of SID

Journal of
Inflammatory Diseases
(Previous Title: The Journal of Qazvin University of Medical Sciences)

References

[1] McCartney CR, Marshall JC. Clinical practice. Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med. 2016; 375(1):54-64. [DOI:10.1056/NEJMcp1514916] [PMID] [PMCID]

[2] Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. Hum Reprod. 2012; 27(10):3067-73. [DOI:10.1093/humrep/des232] [PMID]

[3] Li S, Zhu D, Duan H, Tan Q. The epigenomics of polycystic ovarian syndrome: From pathogenesis to clinical manifestations. Gynecol Endocrinol. 2016; 32(12):942-6. [DOI:10.1080/09513590.2016.1203409] [PMID]

[4] Sahmani M, Dabbaghi Ghaleh T, Darabi M, Darabi M, Rashvand Z, Najafipour R. I405V polymorphism of CETP gene and lipid profile in women with endometriosis. Gynecol Endocrinol. 2013; 29(7):712-5. [DOI:10.3109/09513590.2013.797396] [PMID]

[5] Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X. 2019; 3:100060. [DOI:10.1016/j.eurox.2019.100060] [PMID] [PMCID]

[6] Franks S, McCarthy M. Genetics of ovarian disorders: Polycystic ovary syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2004; 5(1):69-76. [DOI:10.1023/B:REMD.0000016125.05878.96] [PMID]

[7] De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: An update. Reprod Biol Endocrinol. 2016; 14(1):38. [DOI:10.1186/s12958-016-0173-x] [PMID] [PMCID]

[8] Joseph Sh, Barai RS, Bhujbalrao R, Idicula-Thomas S. PCOSKB: A KnowledgeBase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with PolyCystic Ovary Syndrome. Nucleic Acids Res. 2016; 44(D1):D1032-5. [DOI:10.1093/nar/gkv1146] [PMID] [PMCID]

[9] Willrich MA, Murray DL, Snyder MR. Tumor necrosis factor inhibitors: Clinical utility in autoimmune diseases. Transl Res. 2015; 165(2):270-82. [DOI:10.1016/j.trsl.2014.09.006] [PMID]

[10] Saha P, Smith A. TNF-α (Tumor Necrosis Factor-α). Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018; 38(11):2542-3. [DOI:10.1161/ATVBAHA.118.311660] [PMID]

[11] Yun JH, Choi JW, Lee KJ, Shin JS, Baek KH. The promoter -1031(T/C) polymorphism in tumor necrosis factor-alpha associated with polycystic ovary syndrome. Reprod Biol Endocrinol. 2011; 9:131. [DOI:10.1186/1477-7827-9-131] [PMID] [PMCID]

[12] Japur CC, Diez-Garcia RW, de Oliveira Penaforte FR, das Graças Pena G, de Araújo LB, de Sá MFS. Insulin, ghrelin and early return of hunger in women with obesity and polycystic ovary syndrome. Physiol Behav. 2019; 206:252-8. [DOI:10.1016/j.physbeh.2019.03.013] [PMID]

[13] Panidis D, Farmakiotis D, Koliakos G, Rousso D, Kourtis A, Katsikis I, et al. Comparative study of plasma ghrelin levels in women with polycystic ovary syndrome, in hyperandrogenic women and in normal controls. Hum Reprod. 2005; 20(8):2127-32. [DOI:10.1093/humrep/dei055] [PMID]

[14] Choi HJ, Cho YM, Moon MK, Choi HH, Shin HD, Jang HC, et al. Polymorphisms in the ghrelin gene are associated with serum high-density lipoprotein cholesterol level and not with type 2 diabetes mellitus in Koreans. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(11):4657-63. [DOI:10.1210/jc.2005-2549] [PMID]

[15] Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. Endocr Rev. 2016; 37(5):467-520. [DOI:10.1210/er.2015-1104] [PMID] [PMCID]

[16] Brynskov J, Foegh P, Pedersen G, Ellervik C, Kirkegaard T, Bingham A, et al. Tumour necrosis factor alpha converting enzyme (TACE) activity in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. Gut. 2002; 51(1):37-43. [DOI:10.1136/gut.51.1.37] [PMID] [PMCID]

[17] Zore T, Joshi NV, Lizneva D, Azziz R. Polycystic Ovarian Syndrome: Long-term health consequences. Semin Reprod Med. 2017; 35(3):271-81. [DOI:10.1055/s-0037-1603096] [PMID]

[18] Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972; 18(6):499-502. [DOI:10.1093/clinchem/18.6.499] [PMID]

[19] St-Pierre DH, Karelis AD, Coderre L, Malita F, Fontaine J, Mignault D, et al. Association of acylated and nonacylated ghrelin with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(1):264-9. [DOI:10.1210/jc.2006-1603] [PMID]

[20] Drakou A, Mavrogianni D, Ntzeros K, Protopapas A, Drakakis P, Loutradis D. Association between tumor necrosis factor-α gene-1031T/C promoter polymorphism and endometriosis in a European population. Horm Mol Biol Clin Investig. 2019; 40(2):20190033. [DOI:10.1515/hmbci-2019-0033] [PMID]

[21] Milner CR, Craig JE, Hussey ND, Norman RJ. No association between the -308 polymorphism in the Tumour Necrosis Factor alpha (TNFalpha) promoter region and polycystic ovaries. Mol Hum Reprod. 1999; 5(1):5-9. [DOI:10.1093/molehr/5.1.5] [PMID]

[22] Abutorabi R, Baradaran A, Sadat Mostafavi F, Zarrin Y, Mardanian F. Evaluation of tumor necrosis factor alpha polymorphism frequencies in endometriosis. Int J Fertil Steril. 2015; 9(3):329-37. [DOI:10.22074/ijfs.2015.4548] [PMID] [PMCID]

[23] Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2016; 106(1):6-15. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.05.003] [PMID]

[24] Kenigsberg LE, Agarwal C, Sin S, Shifteh K, Isasi CR, Crespi R, et al. Clinical utility of magnetic resonance imaging and ultrasonography for diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. Fertil Steril. 2015; 104(5):1302-9.e1-4. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.08.002] [PMID] [PMCID]

[25] Taghavi SA, Bazarganipour F, Allan H, Khashavi Z, Reisi N, Dosha N, et al. Pelvic floor dysfunction and polycystic ovary syndrome. Hum Fertil. 2017; 20(4):262-7. [DOI:10.1080/14647273.2017.1292003] [PMID]

www.SID.ir

Archive of SID

[26] Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010; 122(1-3):42-52. [DOI:10.1016/j.jsbmb.2009.12.010] [PMID] [PMCID]

[27] Joham AE, Palomba S, Hart R. Polycystic Ovary Syndrome, obesity, and pregnancy. Semin Reprod Med. 2016; 34(2):93-101. [DOI:10.1055/s-0035-1571195] [PMID]

[28] Ando T, Ichimaru Y, Konjiki F, Shoji M, Komaki G. Variations in the preproghrelin gene correlate with higher body mass index, fat mass, and body dissatisfaction in young Japanese women. Am J Clin Nutr. 2007; 86(1):25-32. [DOI:10.1093/ajcn/86.1.25] [PMID]

[29] Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. Metabolism. 2019; 92:108-20. [DOI:10.1016/j.metabol.2018.11.002] [PMID]

[30] Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. Endocr Rev. 2015; 36(5):487-525. [DOI:10.1210/er.2015-1018] [PMID] [PMCID]

[31] Gu HF, Mou M, Liang ZG, Sun C, Ren XY, Xiao YB. The association between paraoxonase 1 gene polymorphisms and polycystic ovarian syndrome. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2016; 62(14):44-7. [PMID]

[32] Giandalia A, Pappalardo MA, Russo GT, Romeo EL, Alibrandi A, Di Bari F, et al. Influence of peroxisome proliferator-activated receptor-γ exon 2 and exon 6 and Insulin Receptor Substrate (IRS)-1 Gly972Arg polymorphisms on insulin resistance and beta-cell function in Southern Mediterranean women with polycystic ovary syndrome. J Clin Transl Endocrinol. 2018; 13:1-8. [DOI:10.1016/j.jcte.2018.05.002] [PMID] [PMCID]

www.SID.ir

Archive of SID

This Page Intentionally Left Blank

www.SID.ir