

بررسی فراوانی انواع ژنوتیپ‌های Pro12Ala ژن PPAR γ در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک دیابتی و غیردیابتی مراجعه کننده

به بیمارستان‌های امام رضا (ع) و قائم (عج) مشهد در سال ۱۴۰۰

دکتر نفیسه ثقفی^۱، مهسا خواجهویی^۲، دکتر طیبه حمزه‌لویی^{۳*}

۱. استاد گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲. متخصص زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۳. دانشیار گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۰/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۱/۰۸

خلاصه

مقدمه: پلی مورفیسم Pro12Ala ژن PPAR γ بر حساسیت به انسولین تأثیر می‌گذارد، اما توزیع این پلی مورفیسم در بیماران ایرانی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) بر اساس وضعیت دیابتی، کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعه حاضر با هدف تعیین فراوانی ژنوتیپ‌های Pro12Ala در بیماران مبتلا به PCOS دیابتی و غیردیابتی در مشهد انجام شد.

روش کار: این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۹ بر روی ۲۰۰ زن مبتلا به PCOS بر اساس معیارهای روتردام انجام شد که شامل ۱۰۰ بیمار دیابتی و ۱۰۰ بیمار غیردیابتی بودند. اطلاعات دموگرافیک شامل سن و شاخص توده بدنی (BMI) برای تمامی شرکت کنندگان ثبت شد. تعیین ژنوتیپ با استفاده از روش PCR-RFLP انجام گردید و شاخص‌های قند خون ناشتا (FBG)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) ارزیابی شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۶) و آزمون‌های کای‌دو، دقیق فیشر، تی مستقل و تحلیل کوواریانس (ANCOVA) انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین سن و شاخص توده بدنی در گروه دیابتی به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه غیردیابتی بود ($p < ۰/۰۵$). فراوانی آلل Ala در گروه دیابتی (۴/۵٪) به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه غیردیابتی (۱۱٪) بود ($p < ۰/۰۵$). نسبت شانس برای حضور آلل Ala در گروه غیردیابتی نسبت به گروه دیابتی ۲/۶۲ برآورد شد (۹۵٪ CI: ۱/۱۵-۵/۹۸). پس از تعدیل سن و BMI با استفاده از ANCOVA، تفاوت شاخص HOMA-IR بین دو گروه همچنان معنی‌دار باقی ماند ($p = ۰/۰۱۲$). همچنین، حاملان آلل Ala مقادیر کمتری از HOMA-IR را نسبت به افراد دارای ژنوتیپ Pro/Pro نشان دادند، هرچند این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p > ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: پلی مورفیسم Pro12Ala در بیماران مبتلا به PCOS و دیابت شیوع کمتری دارد. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که آلل Ala ممکن است با کاهش احتمال ابتلا به دیابت نوع ۲ در زنان مبتلا به PCOS همراه باشد (OR=۲/۶۲؛ ۹۵٪ CI: ۱/۱۵-۵/۹۸).

کلمات کلیدی: پلی مورفیسم، دیابت نوع ۲، سندرم تخمدان پلی کیستیک، PPAR گاما، Pro12Ala

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر طیبه حمزه‌لویی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۰۲۲۴۸؛ پست الکترونیک:

hamzehloiet@mums.ac.ir

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، شایع ترین اختلال غدد درون ریز در زنان سنین باروری است که با هیپرآندروژنیسم، اختلال در تخمک گذاری و نمای پلی کیستیک تخمدان ها مشخص می شود (۱). این اختلال فراتر از جنبه های باروری، یک چالش متابولیک جدی است که با مقاومت به انسولین، چاقی شکمی و افزایش خطر ابتلاء به دیابت نوع ۲، پیوندی ناگسستنی دارد (۲). مکانیسم های مولکولی مرتبط کننده PCOS و دیابت نوع ۲، پیچیده و چندژنی هستند. گیرنده فعال کننده تکثیر پراسکسی زوم-گاما (PPAR γ)، یک فاکتور رونویسی هسته ای است که نقش محوری در تنظیم بیان ژن های دخیل در سوخت و ساز چربی و گلوکز ایفا می کند (۳). این گیرنده هدف اصلی داروهای تiazolidinediones (TZDs)، دسته ای از داروهای حساس کننده به انسولین، می باشد. ژن PPAR γ بر روی کروموزوم 3p25 واقع شده است (۴). یکی از مهم ترین تغییرات ژنتیکی در این ژن، پلی مورفیسم Pro12Ala(rs1801282) است که منجر به جایگزینی اسید آمینه پرولین با آلانین در ایزوفرم PPAR γ 2 می شود (۵). مطالعات نشان داده اند که آلل Ala با کاهش فعالیت رونویسی این گیرنده، می تواند حساسیت به انسولین را بهبود بخشیده و ریسک دیابت را کاهش دهد (۶-۸)؛ با این حال، نتایج در جمعیت های مختلف به دلیل تفاوت های نژادی متناقض بوده است (۱۰، ۱۲، ۱۳). با توجه به نرخ بالای چاقی و اختلالات متابولیک در زنان ایرانی مبتلا به PCOS (۸)، مطالعه حاضر با هدف مقایسه فراوانی این واریانت در زیرگروه های دیابتی و غیردیابتی در شهر مشهد طراحی و اجرا شد.

روش کار

این مطالعه مقطعی بر روی ۲۰۰ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) که در فاصله زمانی دی ماه ۱۳۹۹ تا دی ماه ۱۴۰۱ به کلینیک های غدد بیمارستان های امام رضا (ع) و قائم (عج)، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مراجعه کرده بودند، انجام

شد. پروتکل مطالعه به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد (کد اخلاق: IR.MUMS.MEDICAL.REC.1399.382) رسید و رضایت نامه کتبی آگاهانه از تمامی شرکت کنندگان اخذ شد.

تشخیص PCOS بر اساس معیارهای روتردام، شامل وجود حداقل دو مورد از سه معیار الیگو/آنوولاسیون، هیپرآندروژنیسم بالینی یا بیوشیمیایی و نمای تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی، انجام شد. نمونه گیری به صورت هدفمند انجام گرفت و از هر یک از گروه های بیماران دیابتی و غیردیابتی، ۱۰۰ نفر انتخاب شدند. معیارهای انتخاب بیماران در هر یک از دو گروه به شرح زیر بود:

۱- گروه PCOS دیابتی (۱۰۰ نفر): بیماران مبتلا به PCOS با تشخیص قطعی دیابت نوع ۲ (FBG) بیشتر یا مساوی ۱۲۶ میلی گرم بر دسی لیتر یا (بیشتر یا مساوی با $HbA1c \geq 6.5\%$) یا دریافت درمان دارویی دیابت.

۲- گروه PCOS غیردیابتی (۱۰۰ نفر): بیماران مبتلا به PCOS با تحمل طبیعی گلوکز (FBG) کمتر از ۱۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر) و قند خون دو ساعته (کمتر از ۱۴۰ میلی گرم بر دسی لیتر).

بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱، سندرم کوشینگ، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال و یا اختلالات تیروئید از مطالعه خارج شدند.

آنالیز بیوشیمیایی

نمونه های خون وریدی پس از یک دوره ناشتایی شبانه جمع آوری شدند. مقادیر قند خون ناشتا (FBG)، انسولین، HbA1c، کلسترول تام، تری گلیسیرید، LDL-C و HDL-C با استفاده از روش های آنزیمی استاندارد اندازه گیری شدند. مقاومت به انسولین نیز با استفاده از شاخص HOMA-IR محاسبه گردید.

تعیین ژنوتیپ (Genotyping)

DNA ژنومی از لکوسیت های خون محیطی با استفاده از کیت تجاری استخراج DNA (پارس توس، ایران) استخراج شد. پس از طراحی پرایمرها با استفاده از

نرم افزار Primer5، پلی مورفیسم Pro12Ala ژن PPAR γ به روش PCR-RFLP تعیین ژنوتیپ شد. پرایمرهای مورد استفاده عبارت بودند از:

- پرایمرها
- Forward: 5'-GCCAATTCAAGCCCAGTC-3'
- Reverse: 5'-GATATGTTTGCAGACAGTGTATCA-3'
(3'-پرایمر تغییر یافته برای ایجاد جایگاه برش آنزیم BstU-I).

- هضم آنزیمی: محصول PCR (270 جفت باز) با آنزیم محدود کننده BstU-I هضم شد. مشاهده محصولات: محصولات هضم شده بر روی ژل آگارز 3٪ الکتروفورز و بررسی شدند. آلل Pro (نوع وحشی) قطعاتی با طول 227 و 43 جفت باز ایجاد کرد، در حالی که آلل Ala (نوع جهش یافته) به صورت قطعه ای 270 جفت بازی و بدون برش مشاهده شد.

تحلیل آماری

داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخه 26) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. متغیرهای کمی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار همراه با فاصله اطمینان 95٪ (95CI) و متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد) ارائه شدند. پیش از تحلیل های اصلی، نرمال بودن توزیع داده های کمی با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بررسی شد. تعادل هاردی-واینبرگ (HWE) به طور جداگانه برای گروه دیابتی و غیردیابتی با استفاده از آزمون کای دو (با درجه آزادی

1) ارزیابی گردید. تفاوت فراوانی ژنوتیپها و آللها بین دو گروه با استفاده از آزمون کای دو یا آزمون دقیق فیشر بررسی شد.

برای مقایسه متغیرهای کمی با کنترل متغیرهای مخدوش گر (سن و BMI)، از آزمون تحلیل کوواریانس (ANCOVA) استفاده شد. همچنین، اندازه اثر تفاوت بین گروه ها با استفاده از شاخص های Eta-(η^2) Cohen's d و squared p میزان کمتر از 0/05 معنی دار در نظر گرفته شدند. حجم نمونه مطالعه با استفاده از نرم افزار G*Power (نسخه 3/1) و با فرض $\alpha=0/05$ و $\beta=0/2$ و اندازه اثر متوسط (0/5) محاسبه گردید.

یافته ها

ویژگی های بالینی و شاخص های متابولیک

در این مطالعه، 200 زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که تمامی متغیرهای کمی مورد مطالعه دارای توزیع نرمال بودند. جدول 1 ویژگی های دموگرافیک و شاخص های متابولیک شرکت کنندگان را نشان می دهد. پس از تعدیل اثر سن و شاخص توده بدنی (BMI) با استفاده از آزمون تحلیل کوواریانس (ANCOVA)، تفاوت در شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) بین دو گروه همچنان از نظر آماری معنی دار باقی ماند ($p=0/012$).

جدول 1- اطلاعات دموگرافیک و شاخص های متابولیک شرکت کنندگان

شاخص	PCOS دیابتی (100 نفر)	PCOS غیردیابتی (100 نفر)	تفاوت میانگین (95% CI)	سطح معنی داری*
سن (سال)	31/4 $\pm$ 5/2	28/7 $\pm$ 4/8	2/7 (0/4 تا 5)	0/021
شاخص توده بدنی (BMI)	30/2 $\pm$ 3/5	26/8 $\pm$ 4/1	3/4 (0/9 تا 5/9)	0/008
شاخص HOMA-IR	4/2 $\pm$ 1/5	2/1 $\pm$ 0/8	2/1 (1/3 تا 2/9)	<0/001

*آزمون تی مستقل

توزیع ژنوتیپ و آلل

بیماران غیردیابتی به مراتب بیشتر از بیماران دیابتی است. نسبت شانس (OR) برای حضور آلل Ala در گروه غیردیابتی در مقایسه با گروه دیابتی، ۲/۶۲ محاسبه شد (۱/۱۵-۵/۹۸؛ CI: ۰/۹۵) (جدول ۲، ۳).

آزمون تعادل هاردی - واینبرگ: در گروه دیابتی ($p=0/68$) و همچنین در گروه غیردیابتی ($p=0/72$)، انحراف معنی داری از تعادل هاردی - واینبرگ مشاهده نشد. توزیع ژنوتیپها نشان داد که فراوانی آلل Ala در

جدول ۲- توزیع فراوانی ژنوتیپها و آللها

ژنوتیپ	PCOS دیابتی (۱۰۰ نفر)	PCOS غیر دیابتی (۱۰۰ نفر)	سطح معنی داری*
ژنوتیپ Pro/Pro	۹۱ (۰/۹۱)	۷۹ (۰/۷۹)	
ژنوتیپ Pro/Ala	۹ (۰/۰۹)	۲۰ (۰/۲۰)	۰/۹۹*
ژنوتیپ Ala/Ala	۰ (۰/۰)	۱ (۰/۰۱)	

*آزمون دقیق فیشر

جدول ۳- توزیع فراوانی آللها

آلل	PCOS دیابتی (۱۰۰ نفر)	PCOS غیردیابتی (۱۰۰ نفر)
Pro	۱۹۱ (۰/۹۵/۵)	۱۷۸ (۰/۸۹)
Ala	۹ (۰/۴/۵)	۲۲ (۰/۱۱)

*آزمون کای دو

گروه غیردیابتی قرار داشتند. نتایج نشان داد که حاملان آلل Ala در مقایسه با سایر افراد، مقاومت به انسولین کمتری داشتند (جدول ۴).

مقایسه شاخصهای متابولیک بر اساس ژنوتیپ

تعداد حاملان آلل Ala (شامل ژنوتیپهای Pro/Ala و Ala/Ala) در کل جمعیت مورد مطالعه ۳۰ نفر بود که از این تعداد، ۹ نفر در گروه دیابتی و ۲۱ نفر در

جدول ۴- مقایسه شاخصهای متابولیک بین حاملین آلل Ala و هموزیگوتهای Pro/Pro

شاخص متابولیک	ژنوتیپ Pro/Pro (۱۷۰ نفر)	حاملین آلل Ala (۳۰ نفر)	تفاوت میانگین (CI: ۰/۹۵)	سطح معنی داری*
انسولین ناشتا (μ U/mL)	$14/8 \pm 5/1$	$10/5 \pm 3/2$	۴/۳ (۱/۲ تا ۷/۴)	۰/۰۳۴
شاخص HOMA-IR	$3/4 \pm 1/2$	$2/6 \pm 0/9$	۰/۸ (۰/۱ تا ۱/۵)	۰/۰۲۷

*آزمون تی مستقل

بیانگر نقش محافظتی این واریانت در برابر اختلال تحمل گلوکز در زمینه PCOS باشد (۷، ۹، ۱۰). نکته حائز اهمیت آن است که در مطالعه حاضر، گروه دیابتی علاوه بر مقاومت به انسولین بیشتر، میانگین سن و شاخص توده بدنی (BMI) بالاتری نیز نسبت به گروه غیردیابتی داشتند. این یافته می تواند نشان دهنده نقش هم افزایی عوامل ژنتیکی و محیطی در بروز دیابت در بیماران مبتلا به PCOS باشد.

بحث

مطالعه حاضر به بررسی پلی مورفیسم Pro12Ala ژن PPAR γ در زنان ایرانی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) با مقایسه دو گروه دیابتی و غیردیابتی پرداخت. یافته های این مطالعه نشان دهنده تفاوت معنی دار در توزیع ژنوتیپها بین دو گروه بود. آلل Ala در بیماران مبتلا به PCOS و دیابت به طور معنی داری کمتر مشاهده شد ($p < 0/05$) که می تواند

جمعیت یونانی ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم Pro12Ala و PCOS گزارش نکردند (۱۲). دراگویویچ و همکاران (۲۰۰۸) نیز ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم Pro12Ala و مقاومت به انسولین در PCOS مشاهده نکردند (۱۴). این اختلاف نتایج ممکن است تا حدی ناشی از تفاوت‌های ژنتیکی و نژادی بین جمعیت‌های مورد مطالعه باشد. جمعیت مشهد ممکن است از نظر ژنتیکی شباهت بیشتری به جمعیت‌های قفقازی داشته باشد که اثر محافظتی Ala در آن‌ها دیده شده است (۳). همچنین، برخی مطالعات انجام‌شده در جمعیت‌های شرق آسیا نیز ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم Pro12Ala و PCOS یا دیابت گزارش نکرده‌اند که اهمیت این تفاوت‌های نژادی و ژنتیکی را برجسته‌تر می‌کند (۱۲).

مقایسه با پژوهش‌های ایرانی نشان می‌دهد که نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های روکی و همکاران (۲۰۱۳) که فراوانی آلل Ala را در جمعیت ایرانی حدود ۱۲٪ گزارش کردند، همخوانی داشت (۴). همچنین، مطالعه موتولیان و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد که پلی‌مورفیسم Pro12Ala با خطر دیابت نوع ۲ در جمعیت ایرانی مرتبط است (۵). این هماهنگی در نتایج مطالعات ایرانی، اعتبار یافته‌های مطالعه حاضر را تقویت می‌کند. مکانیسم مولکولی اثر محافظتی آلل Ala به کاهش فعالیت رونویسی PPAR γ 2 و بهبود تنظیم عملکرد آدیپوسیت‌ها نسبت داده شده است (۷، ۸). افزون بر این، شیوع بیشتر BMI بالا در افراد دارای ژنوتیپ Pro/Pro در گروه دیابتی مطالعه حاضر می‌تواند مؤید این فرضیه باشد که فقدان آلل محافظتی Ala با تشدید اثرات نامطلوب چاقی بر متابولیسم گلوکز همراه است.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: حجم نمونه نسبتاً محدود (۲۰۰ بیمار) که منجر به فاصله اطمینان نسبتاً گسترده برای نسبت شانس (۹۸/۵-۱/۱۵؛ CI: ۰/۹۵) شده و توان آماری تحلیل‌های زیرگروهی را کاهش داده است. ماهیت مقطعی مطالعه که امکان استنباط روابط علی میان متغیرها را فراهم نمی‌کند. عدم وجود گروه کنترل سالم و فاقد PCOS

نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های هارا و همکاران (۲۰۰۲) که نشان دادند پلی‌مورفیسم Pro12Ala با کاهش مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به PCOS همراه است (۲)، همسو بود. همچنین، متآنالیز آلتشولر و همکاران (۲۰۰۰) اثر محافظتی متوسط اما معنی‌دار آلل Ala را در برابر دیابت نوع ۲ در جمعیت عمومی تأیید کرد (۶). از نظر مکانیسم مولکولی، هان و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند که آلل Ala با کاهش فعالیت رونویسی PPAR γ ، باعث افزایش حساسیت به انسولین و کاهش تجمع چربی می‌شود (۷). این مکانیسم می‌تواند توضیح‌دهنده مقاومت کمتر به انسولین در حاملان آلل Ala در مطالعه حاضر باشد.

فراوانی آلل Ala در گروه غیردیابتی مطالعه حاضر (۱۱٪) با گزارش‌های پیشین از جمعیت عمومی ایران (۹-۱۴٪) مطابقت دارد (۴، ۸، ۵). در مقابل، کاهش چشم‌گیر این آلل در گروه دیابتی (۴/۵٪) فرضیه نقش محافظتی آن را تقویت می‌کند. همچنین متآنالیز گودا و همکاران (۲۰۱۰) نشان داد که آلل Ala در جمعیت‌های قفقازی دارای اثر محافظتی است؛ یافته‌ای که با نتایج به‌دست‌آمده در جمعیت مورد مطالعه حاضر نیز همخوانی داشت (۳). مشکانی و همکاران (۲۰۰۷) در جمعیت ایرانی نشان دادند که ژنوتیپ Pro/Pro با افزایش خطر دیابت نوع ۲ همراه است که با یافته‌های مطالعه حاضر همسو بود (۸). مطالعه ییلماز و همکاران (۲۰۰۶) در ترکیه نشان دادند که آلل Ala می‌تواند نقش محافظتی در برابر خطرات متابولیک داشته باشد که با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت داشت (۹). متآنالیز هی و همکاران (۲۰۱۲) نیز ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم Pro12Ala و کاهش خطر PCOS گزارش کردند (۱۰). همچنین، مطالعه گو و همکار (۲۰۰۹) نشان داد که پلی‌مورفیسم Pro12Ala و His447His ژن PPAR γ با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مرتبط هستند (۱۳).

در مقابل، اوربو و همکاران (۲۰۰۴) عدم ارتباط بین پلی‌مورفیسم Pro12Ala و سطح آدیپونکتین در بیماران مبتلا به PCOS را گزارش کردند (۱۱). همچنین، کریستوپولوس و همکاران (۲۰۱۰) در

که می‌توانست امکان مقایسه پایه‌ای مناسب‌تری را فراهم کند. عدم اندازه‌گیری سطح فعالیت بدنی و الگوی دریافت‌های غذایی که از عوامل بالقوه تأثیرگذار بر متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین محسوب می‌شوند.

نتیجه‌گیری

در مجموع، یافته‌های این مطالعه نشان داد که پلی‌مورفیسم Pro12Ala ژن PPAR γ با وضعیت دیابت در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) در مشهد ارتباط دارد. نتایج حاکی از آن است که آلل Ala ممکن است در این جمعیت با کاهش احتمال ابتلاء به دیابت نوع ۲ همراه باشد (نسبت شانس = ۲/۶۲؛ ۵/۹۸-۱/۱۵؛ CI: ۰/۹۵). این یافته‌ها بیانگر آن است که تعیین ژنوتیپ این واریانت می‌تواند در شناسایی افراد در معرض خطر بالاتر و برنامه‌ریزی مداخلات زود هنگام سبک زندگی در بیماران مبتلا به PCOS مفید باشد. با این حال، با توجه به ماهیت مقطعی مطالعه و حجم نمونه نسبتاً محدود، انجام مطالعات آینده‌نگر با حجم نمونه بزرگ‌تر و طراحی هم‌گروهی (کوهورت) برای تأیید و تعمیم این یافته‌ها ضروری به نظر می‌رسد.

منابع

1. ESHRE TR, ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility 2004; 81(1):19-25.
2. Hara M, Alcoser SY, Qaadir A, Beiswenger KK, Cox NJ, Ehrmann DA. Insulin resistance is attenuated in women with polycystic ovary syndrome with the Pro12Ala polymorphism in the PPAR γ gene. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002; 87(2):772-5.
3. Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH, Yates J, Sandhu MS, Higgins JP. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. American journal of epidemiology 2010; 171(6):645-55.
4. Rooki H, Haerian MS, Azimzadeh P, Ebrahimi M, Mirhafez R, Ferns G, et al. Distribution and genotype frequency of the C1431T and pro12ala polymorphisms of the peroxisome proliferator activator receptor gamma gene in an Iranian population. Indian Journal of Human Genetics 2013; 19(4):423.
5. Motavallian A, Andalib S, Vaseghi G, Mirmohammad-Sadeghi H, Amini M. Association between PRO12ALA polymorphism of the PPAR- γ 2 gene and type 2 diabetes mellitus in Iranian patients. Indian journal of human genetics 2013; 19(2):239.
6. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, et al. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. Nature genetics 2000; 26(1):76-80.
7. Hahn S, Fingerhut A, Khomtsiv U, Khomtsiv L, Tan S, Quadbeck B, et al. The peroxisome proliferator activated receptor gamma Pro12Ala polymorphism is associated with a lower hirsutism score and increased insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. Clinical Endocrinology 2005; 62(5):573-9.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام بیمارانی که ما را در انجام این طرح یاری کرده‌اند و همچنین از جناب آقای دکتر محمدتقی شاکری جهت انجام فعالیت‌های آماری این طرح، تشکر و قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

نویسندگان تأیید می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد و تعارض منافع در نتایج این مطالعه وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

از نظر ملاحظات اخلاقی، اطلاعات بیماران به‌طور محرمانه محفوظ مانده است.

حمایت مالی

این طرح با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

نویسندگان این مطالعه، در تمام قسمت‌های انجام مطالعه، مشارکت فعال داشته‌اند.

8. Meshkani R, Taghikhani M, Larijani B, Bahrami Y, Khatami S, Khoshbin E, et al. Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 (PPAR γ -2) gene is associated with greater insulin sensitivity and decreased risk of type 2 diabetes in an Iranian population. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine* 2007; 45(4).
9. Yilmaz M, Ali Ergün M, Karakoç A, Yurtçu E, Çakir N, Arslan M. Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology* 2006; 22(6):336-42.
10. He J, Wang L, Liu J, Liu F, Li X. A meta-analysis on the association between PPAR- γ Pro12Ala polymorphism and polycystic ovary syndrome. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2012; 29(7):669-77.
11. Orio Jr F, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Labella D, Russo T, et al. Lack of an association between peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene Pro12Ala polymorphism and adiponectin levels in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(10):5110-5.
12. Christopoulos P, Mastorakos G, Gazouli M, Deligeoroglou E, Katsikis I, Diamanti-Kandarakis E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ and- δ polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010; 1205(1):185-91.
13. Gu BH, Baek KH. Pro12Ala and His447His polymorphisms of PPAR- γ are associated with polycystic ovary syndrome. *Reproductive biomedicine online* 2009; 18(5):644-50.
14. Dragojević J, Marc J, Mlinar B. Association between Pro12Ala and His477His polymorphisms in PPAR γ gene and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Biochemia Medica* 2008; 18(3):342-50.

The Frequency of Pro12Ala Genotypes of the PPAR γ Gene in Diabetic and Non-Diabetic Patients with Polycystic Ovary Syndrome Referred to Imam Reza and Ghaem Hospitals, Mashhad, 2021

Nafiseh Saghafi¹, Mahsa Khajooei², Tayebah Hamzehloei^{3*}

1. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
2. Obstetrician and Gynecologist, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
3. Associate Professor, Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Abstract

Received: Dec 25, 2025 Accepted: March 31, 2026

Introduction: The Pro12Ala polymorphism of the PPAR γ gene affects insulin sensitivity, but its distribution in Iranian patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) based on diabetic status has been less investigated. This study was conducted with aim to determine the frequency of Pro12Ala genotypes in diabetic and non-diabetic PCOS patients in Mashhad.

Methods: This cross-sectional study was conducted in 2020 on 200 women with PCOS based on Rotterdam criteria, including 100 diabetic and 100 non-diabetic patients. Demographic information including age and body mass index (BMI) was recorded for all participants. Genotyping was performed using PCR-RFLP method, and fasting blood glucose (FBG), glycated hemoglobin (HbA1c), and homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) were evaluated. Data analysis was performed using SPSS software (version 26) with Chi-square, Fisher's exact, independent t-test, and analysis of covariance (ANCOVA). $P < 0.05$ was considered significant.

Results: The mean age and BMI were significantly higher in the diabetic group compared to the non-diabetic group ($p < 0.05$). The frequency of the Ala allele was significantly lower in the diabetic group (4.5%) than in the non-diabetic group (11%) ($p < 0.05$). The odds ratio for the presence of the Ala allele in the non-diabetic group compared to the diabetic group was 2.62 (95% CI: 1.15-5.98). After adjusting for age and BMI using ANCOVA, the difference in HOMA-IR between the two groups remained significant ($p = 0.012$). Also, carriers of the Ala allele showed lower HOMA-IR values compared to individuals with the Pro/Pro genotype, although this difference was not statistically significant ($p > 0.05$).

Conclusion: The Pro12Ala polymorphism has a lower prevalence in PCOS patients with diabetes. The findings of this study suggest that the Ala allele may be associated with a reduced risk of developing type 2 diabetes in women with PCOS (OR=2.62; 95% CI: 1.15-5.98).

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, Polymorphism, PPAR Gamma, Pro12Ala, Type 2 Diabetes

► Please cite this article as:

Saghafi N, Khajooei M, Hamzehloei T. The Frequency of Pro12Ala Genotypes of the PPAR γ Gene in Diabetic and Non-Diabetic Patients with Polycystic Ovary Syndrome Referred to Imam Reza and Ghaem Hospitals, Mashhad, 2021. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2026; 29(1):1-8. DOI: 10.22038/ijogi.2026.93283.6625

