مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و هفتم، شماره هشت، آبان۱۳۹۸
تاریخ دریافت:۱۳۹۷/۰۶/۲۰
تاریخ پذیرش:۱۳۹۷/۸/۰۵

ارتباط اثر فارماکوژنتیک داروی متفورمین با تغییر یک آمینواسید در ژن گیرنده فعال‌کننده تکثیر پروکسی‌زوم گاما (PPAR γ) در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

فاطمه جعفری[۱]، سیدمحسن میراسمعیلی*[۲]،سیدمهدی کلانتر[۳]

مقاله پژوهشی

مقدمه: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) به‌عنوان یک اختلال متابولیکی، تولیدمثلی و اختلال تخریب تخمدان شناخته شده است. جهشPro12Ala درژنگیرنده فعال‌کننده تکثیر پروکسی‌زوم گاما (PPAR γ) به‌عنوان یک فاکتور رونویسی در اختلالات قندی و ناباروری مرتبط است. در بیماران دیابتی و بیماران مبتلا به PCOS داروی متفورمین خط اول درمان است، لذا هدف این مطالعه بررسی ژنوتیپ افراد تحت درمان رابطه پلی‌مورفیسم Pro12Ala و فارماکوکینتیک متفورمین می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه مورد- شاهدی اپیدمیولوژی ژنتیکی فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم Pro12Ala در ۱۰۰ زن مبتلا به PCOS و ۱۰۰ زن سالم مورد بررسی قرار گرفتند. سطح پلاسمایی هورمون محرک فولیکول (FSH) وهورمون لوتئینی کننده (LH)، قبل از مصرف داروی متفورمین و پس از مصرف متفورمین در بیماران مورد بررسی قرار گرفت. ژنوتیپ افراد برای پلی‌مورفیسم Pro12Ala با استفاده از تکنیک PCR-RFLP(Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) تعیین گردید. هم‌چنین بررسی های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS Inc., Chicago, IL; Version 16 و انجام آزمون کای مربع و آزمون فیشر و کروسکال‌والیس و آزمون تی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: ژنوتیپ دو نفر از بیماران هموزیگوت (GG) بود. از نظر ژنوتیپی، اختلاف معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپ‌ها در افراد سالم و بیمار مشاهده نگردید. در بیماران، سطح پلاسماییLH، FSH و تستوسترون قبل (۴/۱۲،۳۵/۳۳ و۱/۰۴) و بعد (۳/۱۱،۸/۰۴ و ۰/۹۳) از مصرف متفورمینتفاوتمعنی‌داری مشاهده گردید (P=۰/۰۳, P=۰/۰۱, P=۰/۰۳۷)، اما بین ژنوتیپ افراد و پاسخ درمانی به متفورمین ارتباطی وجود نداشت(p-value = ۰/۵۹).

نتیجه‌گیری: هر چند ارتباطی بین پلی‌مورفیسم Pro12Ala و پاسخ درمانی به متفورمین در افراد بیمار مشاهده نگردید ولی پاسخ درمانی به متفورمین در بیماران جهت تنظیم و بهبود هورمون‌های تخمک‌گذاری در اغلب افراد رضایت‌بخش می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: آنالیز فارماکوژنتیکی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، PPAR gamma، متفورمین

ارجاع: جعفری فاطمه، میراسمعیلی سیدمحسن، کلانتر سیدمهدی. **ارتباط اثر فارماکوژنتیک داروی متفورمین با تغییر یک آمینواسید در ژن گیرنده فعال‌کننده تکثیر پروکسی‌زوم‌گاما (PPAR γ) در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک.** مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸؛ ۲۷ (۸): ۱۸۰۳-۱۷۹۵.

۱- دانشجو، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم و مهندسی، دانشگاه علم و هنر، یزد، ایران
۲- استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم و مهندسی، دانشگاه علم و هنر، یزد، ایران
۳- استاد، پژوهشکده تولیدمثل، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
*(نویسنده مسئول)؛تلفن:۰۹۱۳۲۵۰۸۶۷۴، پست الکترونیکی:smm230@gmail.com، کدپستی :۸۹۱۹۶۹۷۴۵۱

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-08-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i8.2034]

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یکی از بیماری‌های شایع غدد درون‌ریز با وراثت اتوزوم غالب می‌باشد (۱) که با تولید بیش از حد آندروژن‌ها، اختلال در تخمک‌گذاری و بی‌نظمی قاعدگی همراه است. طبق بررسی‌هایی که صورت گرفته است حدود ۱۰-۵ درصد از زنان دنیا را در سن باروری تحت تاثیر قرار می‌دهد و عامل اصلی ناباروری در زنان می‌باشد (۲). مطالعات نشان داده است که این بیماری می‌تواند یک اختلال ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی باشد (۳). نازایی شیوع قابل‌توجهی در میان خانواده‌ها دارد و یکی از مسائل مهم مربوط به بهداشت باروری می‌باشد. PCOS به‌طور عمده با علائمی چون بی‌نظمی قاعدگی آکنه، چاقی، افزایش اندروژن و دیابت نوع ۲ مشخص می‌شود (۴). فنوتیپ‌های مختلف PCOS احتمالا از طریقتعامل بین تعدادی جهش ژنومی مستعد، که هر کدام مسئول بخشی از تغییرات وهم‌چنین تحت تاثیرات محرک محیطی ایجاد می‌شوند. لذا ترکیبی از اختلالات ژنتیکی همراه باعوامل محیطی مانند تغذیه و وزن به‌طور عمده بر PCOS تاثیر گذارند. بسیاری از پروتئین‌ها از قبیل گیرنده انسولین ۲/۱، گیرنده هورمون محرک فولیکول و گیرنده انسولین کاندید ایجاد این فنوتیپ‌ها هستند (۵،۶،۷). PCOS با مقاومت به انسولین ارتباط دارند و خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی و دیابت را افزایش می‌دهند. بروز و شیوع دیابت نوع ۲ در بین زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیکچند برابر بیشتر می‌باشد (۸،۹).

جهش در ژن PPARy در توسعه و پیشرفتPCOS دخیل می‌باشد. این ژن پلی‌مورف بوده و چندین تغییر مهم در آن شناسایی شده که برخی از آن‌هابر فعالیت پروتئین تأثیر می‌گذارند(۷). پلی‌مورفیسم rs1801282 در اگزون ۲ این ژن باعث تغییر درکدون ۱۲ پروتئین PPARyمی‌گردد، به‌عبارت دیگر سبب تغییر کدونCCA به GCA می‌شود که نتیجه آن تغییر اسیدآمینه پرولین به آلانین است که بر فعالیت پروتئین تاثیرگذار است، بنابراین آلل CC هموزیگوت سالم، CG هتروزیگوت و GG هموزیگوت مغلوب می‌باشد (۱۰).

پلی‌مورفیسمPro12Ala در ژن PPAR-γ در پاتوژنز شرایطمقاوم در برابر انسولین مانند چاقی و دیابت نوع ۲ دخالت دارد. مطالعات قبلی ارتباط پلی‌مورفیسمPro12Ala با PCOS با نتایج متضاد را مورد بررسی قرار داده است (۴،۱۱،۱۲).هورمون تحریک‌کننده فولیکول(FSH) و هورمون لوتئینیزه (LH) توسط غده هیپوفیز تولید می‌شوند و در محور هیپوتالاموس‌هیپوفیز گناد (HPG) عمل می‌نمایند که به‌عنوان تنظیم‌کننده عملکرد حیاتی تخمدان (تولید جنین استروئیدی جنین و بلوغ فولیکولار) و بیضه (اسپرماتوژنز) عمل می‌نمایند (۱۳). متفورمین یکی از داروهای موثر در تخمک‌گذاری و بارداری در بیماران PCOs ،می‌باشد (۱۴) که به‌طور گسترده‌ای در درمان PCOS مورد استفاده قرار می‌گیرد این دارو سبب بهبود اختلالات متابولیکی و هورمونی در این بیماران می‌شود (۱۵). هدف مطالعه حاضر تعیین ارتباط اثر فارماکوژنتیک داروی متفورمین با تغییر یک آمینواسید در ژن گیرنده فعال‌کننده تکثیر پروکسی‌زوم گاما (PPAR γ) در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد.

روش بررسی

مطالعه حاضر یک مطالعه مورد- شاهدی اپیدمیولوژی ژنتیکی است که روی بیماران مراجعه‌کننده به مراکز درمانی یزد براساس نمونه‌گیری ساده صورت گرفته است. ۱۰۰ بیمار مبتلا به PCOs (طبق معیارهای روتردام) و۱۰۰ زنسالمند در گروه شاهد، از بین مراجعه‌کنندگان به مراکز درمانی دولتی و خصوصی یزدکه دارای بیماری PCO و بیماری‌های زنانه مرتبط نبودند. پس از آگاهی دادن و اخذ فرم رضایت‌نامه درمطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند.جهت ارزیابی بیماران در مطالعه تجویز داروی متفورمین برای اولین بار ملاک بود و لذا افرادی که قبلاً متفورمین و یا داروی تداخلی با آن را مصرف می‌کردند از مطالعه حذف می‌شدند.

بیماران تحت درمان سه ماهه با داروی متفورمین با دز ۵۰۰-۲۰۰۰mg/kg (به تشخیص پزشک) قرار گرفتند، قبل از مصرف داروی متفورمین و هم‌چنینبعد از مصرف دارو (بعد از دو سیکل ماهیانه)، میزان ۱۰ سی‌سی نمونه خون در شرایط

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-08-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i8.2034]

ناشتا گرفته شد؛ هم‌چنین ۱۰ سی‌سی نمونه خون از افراد سالم به‌عنوان گروه شاهدگرفته شد. میزان ۵ سی‌سی از نمونه‌های خون برای جداکردن سرم، جهت سنجش میزان هورمون‌های FSH،LH، تستوسترون (TST) و پرولاکتین (PRL) مورد استفاده قرار گرفت. برای اندازه‌گیری هورمون‌های فوق از تکنیک الایزا استفاده گردید. در ادامه ۵ سی‌سی نمونه خون باقی‌مانده را در ظرف‌های حاوی EDTA برای استخراج DNA ژنومی با استفاده از کیت ستونی (DynaBio™ ,cat#KI0015) استفاده گردید که کیفیت و کمیت نمونه‌های ژنومی با استفاده از ژل الکتروفورز و نانودراپ (آنالایتیک، آلمان) مورد سنجش گرفت.

به‌منظور بررسی جهش pro12Ala در ژن PPARγپرایمری برای ایجاد محصول ۲۵۷ جفت بازی در داخل اگزون ۲ انتخاب گردید (۱۶) (جدول ۱) که اختصاصیت آن در سایت NCBI تایید گردید؛ هم‌چنین برای منطقه جهش، آنزیم BSTU1(Thermo scientific) ازسایت Neb cutter انتخاب گردید و سپس در سایت Restriction map اختصاصی آن جهت وجود قطعه ۲۳۴ جفت بازی و ۲۳ جفت بازی مورد بررسی قرار گرفت. تکثیر ناحیه مورد نظر با استفاده از جفت پرایمرهای اختصاصی (ساخت شرکت ماکروژن،کره) و با استفاده از تکنیک PCR و با استفاده از دستگاه ترموسایکر (آنالایتیک، آلمان) در حجم نهایی ۲۵ ماکرولیترحاوی ۱۳ ماکرولیتر مسترمیکس، ۱ ماکرولیتر DNA، ۱ ماکرولیتر از هر کدام از پرایمرها و مابقی آب مقطر صورت گرفت. شرایط انجامPCR در جدول ۱ اشاره شده است. پس از تکثیر قطعه مورد نظر، با استفاده از آگارز ۱/۵٪ قطعه ۲۵۷ جفت بازی تایید گردید. سپس قطعات مورد نظر جهت بررسی وجود جهش با استفاده از آنزیم BSTUI برش داده شده و با الکتروفورز مورد بررسی قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل آماری

اطلاعات و نتایج به‌دست آماده با نرم‌افزار SPSS Inc, Chicago, IL; Version 16 وانجام آزمون کای مربع و تست فیشر و کروسکال‌والیس و آزمونt مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

ملاحظات اخلاقی

در انجام این پروژه کلیه بیماران جهت چگونگی مصرف و تداخلات دارویی و عوارض آن توجیه شدند. پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علم و هنر تایید شده است (کد اخلاق IR.ACECR.JDM.REC.1397.009)

نتایج

در این مطالعه بررسی‌های هورمونی و ژنومی ۲۰۰ زن بیمار و سالم در محدوده سنی ۴۰-۱۸ سال صورت گرفت. همان‌طور که در جدول۲ اشاره شده است ۷۳٪ بیماران زیر ۳۰ سال و ۲۷٪ آن‌ها بالای ۳۰ سال سن داشتند. هم‌چنین در گروه کنترل ۵۱٪ زیر ۳۰ سال و ۴۹٪ آن‌ها بالای ۳۰ سال سن داشتند. با توجه به موارد ذکر شده تفاوت تعداد افراد در گروه‌های سنی کنترل و بیمار معنادار نمی‌باشد (p-value=۰/۵۴). پس از برش آنزیمی قطعات و پس از الکتروفورز قطعات مورد نظر بررسی و ژنوتیپ هر فرد مشخص گردید. با توجه به پرایمر طراحی شده طول محصول ۲۵۷bp می‌باشد است (شکل ۱) که پس از قرار گرفتن در معرض آنزیم و وجود جهش به قطعات مختلف تبدیل می‌شود. لذا فرد هموزیگوت نرمال تشکیل باند۲۵۷ جفت بازی و فرد هتروزیگوت باند ۲۵۷، ۲۳۴و ۲۳ جفت بازی و فرد هموزیگوت مغلوب دارای باند ۲۳۴ جفت بازی می‌باشد. همان‌طور که در جدول ۲ نشان داده شده است فراوانی ژنوتیپی در بیماران، CC(٪۶۷)، GG(٪۲) و CG(٪۳۱)و در گروه کنترل به‌صورت CC(٪۷۰) و CG(٪۳۰)و GG(٪۰) می‌باشد. با استفاده از آزمون کای‌دو، مشخص گردید که توزیع فراوانی ژنوتیپ CCو CG در گروه شاهد و توزیع فراوانی آلل CC و CGوgg درگروه مورد به‌طور یکنواخت نمی‌باشد (p-value<.۰/۰۵). در گروه کنترل ارتباط معناداری بین نوع آلل و طبقات سنی وجود نداشت (p-value=۰/۳۶) هم‌چنین در بیماران ارتباط معناداری بین نوع آلل و طبقات سنی یافت نشد (p-value=۰/۱۵). در افراد بیمار با توجه به ژنوتیپ افراد و پاسخ به درمان با متفورمین مقایسه‌ای صورت گرفت. ۵۲٪ بیمارانی که دارای ژنوتیپ CC بودند به درمان پاسخ مثبت دادند و ۴۸٪ این افراد به درمان پاسخ منفی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-08-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i8.2034]

داده‌اند. هم‌چنین برای ژنوتیپ GC تعداد ۵۵٪ افراد پاسخ مثبت به درمان و ۴۵٪ افراد پاسخ منفی به درمان داده‌اند و برای ژنوتیپ GG تعداد ۱۰۰٪ افراد پاسخ مثبت به درمان داده‌اند و لذا با استفاده از آزمون دقیق فیشر ارتباط معناداری بین نوع آلل و پاسخ به درمان (مثبت و منفی) وجود نداشت (p-value=۰/۵۹). بر اساس مقایسه ارتباط سن با پاسخ به دارو مشخص شد که شانس مثبت بودن پاسخ به دارو در افراد زیر ۳۰ سال،۱/۱۲برابر افراد بالای ۳۰ سال است و فاصله اطمینان ۹۵ در صد برابر (۰/۴۶-۲/۷۲) می‌باشد و چون فاصله اطمینان شامل عدد یک می‌شود ارتباط معناداری بین طبقات سنی و پاسخ به دارو وجود ندارد. با توجه به مطالعه صورت گرفته نسبت شانس ژنوتیپ CC در هردو گروه سالم و بیمار یکسان می‌باشد(OR=1 (95% CI). می‌باشد. هم‌چنین برای ژنوتیپ CG نیز نتیجه مشابهی به‌دست آمد (OR=1.08 (95% (CI)(0.59-1.97) و لذا هیچ ارتباط معناداری بین ژنوتیپ‌ها و بیماری یافت نگردید (P-value=۰/۲۴).نتایج نشان دادند که فراوانی ژنوتیپ‌ها در گروه کنترل و بیمار تفاوتی ندارد و نوع ژنوتیپ فرد در پاسخ درمانی به متفورمین تاثیرگذار نیست هر چند در سطح مقدار میانگین و انحراف معیار میزان هورمون‌های LH (p=۰/۰۳۷)، FSH (p=۰/۰۱)، TES (p=۰/۰۳۱) تفاوت معنی‌داری به‌وجود آمده است، اما میزان هورمون FBS، و قند خون و PRL تفاوت معنی‌داری قبل و بعد از مصرف دارو مشاهده نگردید (P=۰/۲۸, P=۰/۴۲)(جدول ۳). بررسی‌های صورت گرفته با استفاده ازآزمونناپارامتریکروسکال‌والیس مشخص کرد که تنها میزان هورمون FBS از لحاظ آماری در بین دو گروه و ژنوتیپ تفاوت معنی‌داری وجود دارد (p-value=۰/۰۲) ودر سایرمقادیر هورمونی قبل از مصرف دارو تفاوت معنی‌داری با ژنوتیپ‌ها وجود ندارد و هم‌چنین مشخص شد که‌تنها میزان قند خون و PRL بعد از مصرف دارو از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری وجود دارد (pvalue=. /۰۴) و درسایر سطح‌های هورمونی بعدازمصرف دارو تفاوت معنی‌داری با ژنوتیپ‌ها وجود ندارد.

جدول ۱: شرایط PCR اندازه محصولات برای پلی‌مورفیسم rs1801282 در ژن PPARγ.

پلی‌مورفیسم	محل (تغییر بازی)	روش آنالیز	توالی پرایمر	شرایط PCR	اندازه محصول(bp)
PPARγ(Rs1801282)	اگزون ۲ (C/G)	PCR-RFLP	F: 5-CCAAATCAAGCCCAGTCCT-3 R:5-GCAGACAGTGTATCAGTGAAGGAATCGCTTTCCG-3	➢ واسرشت اولیه: ۹۵ ºC بمدت ۵ دقیقه - ۳۵ سیکل: ● واسرشت: ۹۴ ºC بمدت ۳۰ ثانیه ● اتصال: ۵۳/۳ ºC بمدت ۳۰ ثانیه ● گسترش: ۷۲ ºC بمدت ۶۰ ثانیه ➢ گسترش نهایی: ۷۲ ºC بمدت ۷دقیقه	۲۵۷

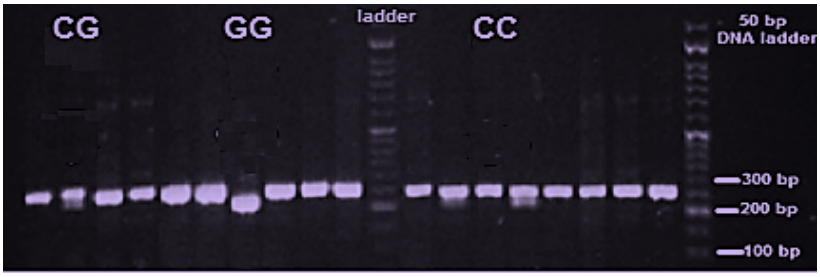
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-08-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i8.2034]

جدول ۲: فراوانی‌های ژنوتیپی در گروه‌های سنی مختلف.

	گروه		پلی‌مورفیسم CC ٪(n)	GC ٪(n)	GG ٪(n)	جمع ٪(n)	p-value
کنترل (n)	طبقات سنی	کمتر از ۳۰ سال	۳۷(٪۳۷)	۱۴(٪۱۴)	(۰)	۵۱(٪۵۱)	۰/۳۶
		بیشتر از ۳۰ سال	۳۳(٪۳۳)	۱۶(٪۱۶)	(۰)	۴۹(٪۴۹)	
بیمار (n)	طبقات سنی	کمتر از ۳۰ سال	۴۶(٪۴۶)	۲۶(٪۲۶)	۱(٪۱)	۷۳(٪۷۳)	۰/۱۵
		بیشتر از ۳۰ سال	۲۱(٪۲۱)	۵(٪۵)	۱(٪۱)	۲۷(٪۲۷)	

Chi-square test



شکل ۱: نتایج هضم محصولات PC ژن PPARy در پلی‌مورفیسم rs1801282 توسط انزیم BSTU1.

همان‌طور که در شکل مشخص شده است فرد هموزیگوت سالم (CC) دارای یک تک باند۲۵۷bp و هموزیگوت بیمار (GG) دارای تک باند ۲۳۴b و فرد هترو زیگوت (CG) دارای دو باند bp ۲۳۴ و ۲۵۷bp می‌باشند. سالم (CC) فراوانی بیشتری دارد

جدول ۳: مقایسه سطح هورمون‌های خونی قبل و بعد از مصرف داروی متفورمین در افراد بیمار (n=100).

	بعد از مصرف متفورمین (M±SD)	قبل از مصرف متفورمین (M±SD)	P-value
LH (mIU/ml)	۱۱/۰۴±۰/۵۷۱	۱۲/۳۳±۵/۸۹۱	۰/۰۳۷
FSH (mIU/ml)	۳/۸۶۸±۱/۷۹۴	۴/۳۵۳±۲/۲۱۴	۰/۰۱۰
FBS(mg/dl)	۹۳/۶۶±۱۲/۰۷۲	۹۴/۸۱±۱۲/۳۹۴	۰/۴۱۹
TES (ng/ml)	۰/۹۳±۰/۵۶۶	۱/۰۴۷±۰/۶۲۶	۰/۰۳۱
PRL (ng/ml)	۱۷/۰۲±۹/۹۴۷	۱۹/۱۰±۱۷/۶۰۶	۰/۲۸۵

مقادیر هورمونی به‌صورت میانگین و انحراف معیار ذکر شده است.

سطوح تغییرات هورمون‌های FSH، LH و TES قبل و بعد از مصرف داروی متفورمین معنادار شده است.

بحث

با توجه به برخی محدودیت‌ها از جمله همسان‌سازی سن،BMI و تعداد بیماران جهت انجام مطالعه و هم‌چنین مشارکت بیماران در اخذ نمونه خون جهت آزمایشات هورمونی قبل و بعد از مصرف دارو، این نتایج این مطالعه نشان داد که پاسخ به داروی متفورمین ارتباط معناداری با پلی‌مورفیسم rs1801282 در ژن PPARy ندارد. از مجموع ۳۱ بیمار هتروزیگوت (GC) ۱۷ نفر پاسخ درمانی مثبت داشتند که خود

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-08-23]
[DOI: 10.18502/ssu.v27i8.2034]

بیانگر این نکته است که وجود این پلی‌مورفیسم بـه تنهـایی در حالت هتروزیگوت تاثیری بر پاسخ افراد به متفورمین ندارد. تنها دونفـر از بیمـاران بـرای پلـی‌مورفیسـم Pro12Ala بـه صـورت هموزیگوتموتانت بودند که هردو پاسخشان به دارو مثبت بود. از بین بیماران با ژنوتیپ نرمال (CC)،۳۵ نفر پاسخ درمانی مثبـت و ۳۲نفر پاسخ درمانی منفـی داشـتند. مطالعـه صـورت گرفتـه توسط Velija مشخص کردکه سن بیماران در پاسخ درمانی بـه متفورمین هیچ ارتباطی ندارد (۱۷). لذا نتیجه مطالعه ایشان در تایید نتایج مطالعه ماست که ارتباط معنی‌داری بین سن افراد و پاسخ به دارو مشاهده نشد. در مطالعات گذشته مشـخص شـده است که اثرات فارماکولوژیک متفـورمین ابتـدا در کبـد اعمـال می‌شود(۱۸)و یکی از ژن‌های تـاثیرگـذار OCT1 مـی‌باشـد. در مطالعه شو و همکارانش بـرروی ژن OCT1 مشـخص شـد کـه برخی از پلی‌مورفیسم‌های این ژن در اثـرات فارمـاکوژنتیکی بـر روی داروی متفورمین تاثیردارند (۱۹)، البته در مطالعـه‌ای کـه بـرروی ۹ پلـی‌مورفیسـم در پـنج ژن OCT1، OCT2، MAT1، MAT2-k صورت گرفت مشخص گردید که این پلی‌مورفیسم‌ها در متابولیسم داروی متفورمین تاثیر چنـدانی ندارنـد. نظـری و همکاران مطالعه‌ای را جهت بررسی اثـر متفـورمین در دختـران مجرد مبتلا به PCOS انجام دادند که نتایج حاصل اثرمتفورمین را در بهبود پروفایل هورمونی و علایم بالینی نشان داد (۲۰) که خود تاییدکننـده نتـایج مطالعـه حاضـردر تـاثیرگـذاری داروی متفورمین بر پروفایل هورمونی بیماران می‌باشد. مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۷ که جهت بررسی اثرات ژنوتیپی و پاسخ درمـانی صـورت گرفتـه بـود نشـان داد آلـل G در پلـی‌مورفیسـم rs1801282در HbA1 بـه‌طـور معنـی‌داری بـا موفقیـت درمـان کمتری همراه است یعنی آلل G با کاهش کمتر HbA1c مرتبط است (p=۰/۰۳۲) (۲۱). مطالعـه دیگـری کـه بـرروی پروفایـل هورمـونی زنـان مبـتلا بـه PCOS بـا درمـان توسـط داروی متفورمین در طی ۶ و ۱۲ ماه صورت گرفت مشخص نمـود کـه متفـورمین بـر TSH اثـر نـدارد و در ایـن بیمـاران کـاهش قابل‌ملاحظهCRP ، LH، LH/FSH، و پروژسترون دیده شده است (p<۰/۰۰۰۱) که این نتایج نیز تاییدکننده نتـایج مطالعـه ما می‌باشد و لذا درمان با متفورمین به‌طور قابل تـوجهی باعـث بهبود مقاومت به انسولین، عدم تعادل هورمون‌هـای انـدوکرین، پرمویی و قاعدگی منظم در زنان مبتلا به PCOS می‌شود(۱۷).

نتیجه‌گیری

مصرف متفورمین در تنظیم هورمون‌هـای زنانـه مـوثر اسـت ولی فراوانی ژنوتیپ ها در گروه کنترل و بیمار تفـاوتی نداشـت، هرچند در این مطالعه با توجـه بـه تعـداد محـدود افـراد مـورد بررسـی، بـین پلـی‌مورفیسـم Pro12Ala و پاسـخ درمـانی بـه متفورمین در افراد بیمار ارتباطی مشاهده نگردید ولی درمان به متفـورمین در بیمـاران جهـت تنظـیم و بهبـود هورمـون‌هـای تخمک‌گذاری در اغلب افراد رضـایت‌بخـش بـود. بـا ایـن حـال، درمان با متفورمین در برخـی از افـرادی کـه مبـتلا بـه PCOS می‌باشند تغییرات قابل‌توجهی در پروفایـل هورمـونی و علایـم بالینی نشان نمی‌دهد، لذا بررسـی تغییـرات ژنتیکـی و بیـانی پروتئین PPARγ و تاثیرگذاری آن بر ژن‌هایی کـه در تنظـیم پروفایل هورمونی مبتلایان به PCOS موثرند مفید می‌باشـد از ایـن رو بررسـی ایـن مطالعـه در جامعـه آمـاری بـزرگ‌تـر و هم‌چنین پلی‌مورفیسـم‌هـای دیگـر ایـن ژن و ژن‌هـای دیگـر پیشنهاد می‌گردد.

سپاس‌گزاری

این مطالعه حاصل پایان‌نامه دانشجویی اسـت کـه بـا هزینـه دانشـجوی دانشـگاه علـم و هنـر یـزد صـورت گرفتـه اسـت. از همکاران گرامی آزمایشگاه مولکولی دانشگاه علـم و هنـر یـزد و هم‌چنین همکاران گرامی در پژوهشکده تولیدمثل یزد و سـرکار خانم بهجو که در به ثمر رسیدن این مطالعه همکـاری نمودنـد کمال تشکر و قدردانی را داریم.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-08-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i8.2034]

References:

1- Legro RS, Strauss JF. ***Molecular Progress in Infertility: Polycystic Ovary Syndrome.*** Fertil Steril 2002; 78(3): 569–76.

2- Ferk P, Gersak K. ***Association Of -108C>TPON1 Polymorphism with Polycystic Ovary Syndrome.*** Biomed Rep 2014; 2(2): 255–9.

3- Shen HR, Qiu LH, Zhang ZQ, Qin YY, Cao C, Di W. ***Genome-Wide Methylated DNA Immunoprecipitation Analysis of Patients with Polycystic Ovary Syndrome.*** PLoS One 2013; 8(5): e64801.

4- Jacob R, Ramachandran C, Jude C, Venkatachalam U, Rao SK. ***Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma Polymorphism Pro12Ala in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) of South Indian Population.*** Asian Pacific J Reproduction 2016; 5(3): 210–3.

5- Yilmaz M, Ergün MA, Karakoç A, Yurtçu E, Cakir N, Arslan M. ***Pro12Ala Polymorphism of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Gene in Women with Polycystic Ovary Syndrome.*** Gynecol Endocrinol 2006; 22(6): 336–42.

6- Aljada A, Shah KA, Mousa SA. ***Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists: Do They Increase Cardiovascular Risk?.*** PPAR Res 2009; 2009: 460764.

7- Zhang S, Wang Y, Jiang H, Liu C, Sun B, Chen S, et al. ***Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Rs1801282 C>G Polymorphism is Associated with Polycystic Ovary Syndrome Susceptibility: A Meta-Analysis Involving 7,069 Subjects.*** Int J Clin Exp Med 2015; 8(10): 17418–29.

8- Kazemi Jaliseh H, RamezaniTehrani F, Behboudi-Gandevani S, Hosseinpanah F, Khalili D, Cheraghi L,et al. ***Polycystic Ovary Syndrome is a Risk Factor for Diabetes and Prediabetes in Middle-Aged But Not Elderly Women: A Long-Term Population-Based Follow-Up Study***. Fertil Steril2017; 108(6): 1078–84.

*9-*Sirmans SM, Pate KA. ***Epidemiology, Diagnosis, and Management of Polycystic Ovary Syndrome.*** Clin Epidemiol 2013; 6: 1–13.

*10-*San-Millán JL, Escobar-Morreale HF. ***The Role of Genetic Variation in Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in the Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): An Original Case-Control Study Followed by Systematic Review and Meta-Analysis of Existing Evidence.*** Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72(3): 383–92.

*11-*Yang J, Gong H, Liu W, Tao T. ***The Association of Pro12ala Polymorphism in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma2 Gene with the Metabolic Characteristics in Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome.*** Int J Clin Exp Pathol 2013; 6(9): 1894-902.

*12-*Tang ST, Wang CJ, Tang HQ, Peng WJ, Wang YM, Zhang Q. ***Association of Pro12Ala Polymorphism in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis***. Mol Biol Rep 2012; 39(10): 9649–60.

*13-*He W. ***Pparγ2pro12ala Polymorphism and Human Health***. PPAR Res 2009; 2: 1–17.

*14-*Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-08-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i8.2034]

AH. ***The Use of Metformin for Women with PCOS Undergoing IVF Treatment***. Hum Reprod 2006; 21(6): 1416–25.

15-Hamed HO, Hasan AF, Ahmed OG, Ahmed MA. ***Metformin Versus Laparoscopic Ovarian Drilling in Clomiphene- and Insulin-Resistant Women with Polycystic Ovary Syndrome.*** Int J Gynecol Obstet 2010; 108(2): 143–7.

16-Gong Z, Xie D, Deng Z, Bostick RM, Muga SJ, Hurley TG, et al. ***The Pparγ Pro12Ala Polymorphism And Risk For Incident Sporadic Colorectal Adenomas***. Carcinogenesis 2005; 26(3): 579–85.

17-Velija-Ašimi Z. ***Evaluation of Endocrine Changes in Women with the Polycystic Ovary Syndrome During Metformin Treatment.*** Bosn J Basic Med Sci 2013; 13(3): 180–5.

18-Chen S, Zhou J, Xi M, Jia Y, Wong Y, Zhao J, et al. ***Pharmacogenetic Variation and Metformin Response***. Curr Drug Metab 2013; 14(10): 1070–82.

19-Shu Y, Brown C, Castro RA, Shi RJ, Lin ET, Owen RP, et al. ***Effect of Genetic Variation in the Organic Cation Transporter 1, OCT1, on Metformin Pharmacokinetics.*** Clin Pharmacol Ther 2008; 83(2): 273–80.

20-Nazari T, Bayat R, Hamedi M. ***Metformin therapy in girls with polycystic ovary syndrome: A self-controlled clinical trial.*** Arch Iran Med 2007; 10(2): 176–81.

21-Tkáč I, Javorský M, Klimčáková L, Židzik J, Gal'a I, Babjaková E, et al. ***A Pharmacogenetic Association Between a Variation in Calpain 10 (CAPN10) Gene and the Response to Metformin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes.*** Eur J Clin Pharmacol 2015; 71(1): 59–63.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-08-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i8.2034]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 27| NO 8 | Nov2019

Received:11 Sep 2018
Accepted:27 Oct 2018

Association of Metformin Pharmacogenetic with a Single Amino Acid Alteration in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPARγ) Genein Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Fatemeh Jafari[1], Seyed Mohsen Miresmaeili[†2], Seyed Mehdi Kalantar[3]

Original Article

Introduction: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is known as a metabolic, reproductive and ovarian degeneration disorder. Pro12Ala mutation in peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) gene as a transcription factor is linked to disorder of glucose and infertility. In the patients with type *2* diabetes and polycystic ovary syndrome, metforminis the recommended first-line treatment. The aim of this study was evaluation of pharmacokinetics of metformin and the patients genotype for Pro12Ala polymorphism.

Methods: In this study, 100 women with PCOS and 100 healthy women were evaluated. Plasma levels of the FSH and LH were evaluated before and after metformin consumption in the patients.The Pro12Ala polymorphism was detected by PCR-RFLP analysis.

Results: Two patients carried GG homozygousrecessive.There was no significant difference in genotypes between the healthy and patient women. There was a significant difference in plasma levels of LH, FSH and testosterone before and after treatment with metformin but there was no relationship between genotype and response to metformin (p-value = 0.59).

Conclusion: Considering to this research, there is no relationship between Pro12Ala polymorphism and metformin response in the patients, but the response to metformin for the regulation and improvement ovulation hormones in many patients is satisfactory.

Keywords: Pharmacogenetic analysis, Polycystic ovary syndrome, PPAR gamma, Metformin

Citation: JafariF, MiresmaeiliS M, KalantarSM. **Association of metformin pharmacogenetic with a single amino acid alteration in peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) genein patients with polycystic ovary syndrome.** J Shahid SadoughiUni Med Sci 2019; 27(8): 1795-1803.

[1]Department of Biology, Faculty of science and engineer, Science and Arts University, Yazd, Iran
[2]Department of Biology, Faculty of science and engineer, Science and Arts University, Yazd, Iran
[3]Research and Clinical Center for Infertility, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 09132508674, **email:**smm230@gmail.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-08-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i8.2034]