

## Research Paper

## Association Between Vaspin Gene Polymorphism and Serum Vaspin Level in Women With Papillary Thyroid Cancer and Multinodular Goiter

Sahar Torki<sup>1</sup> , \*Masoumeh Nezhadali<sup>1</sup> , Mehdi Hedayati<sup>2</sup> 

1. Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran.

2. Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Use your device to scan  
and read the article online

**Citation** Torki S, Nezhadali M, Hedayati M. [Evaluation of Vaspin Gene Polymorphism and Serum Vaspin Levels in Women With Papillary Thyroid Cancer and Multinodular Goiter (Peasian)]. *Qom University of Medical Sciences Journal*. 2022; 16(9):690-701. <https://doi.org/10.32598/qums.16.9.1416.3>

 <https://doi.org/10.32598/qums.16.9.1416.3>



Received: 04 Sep 2022

Accepted: 02 Nov 2022

Available Online: 01 Dec 2022

**Keywords:**

Polymorphism, Genetics, Papillary thyroid cancer, Multinodular goiter, Vaspin

**ABSTRACT**

**Background and Objectives:** Vaspin is a novel adipocytokine. Various studies have shown that vaspin is associated with many types of cancer. This study aims to determine the association of vaspin rs2236242 gene polymorphism with vaspin level in women with papillary thyroid cancer (PTC) and Multinodular goiter (MNG).

**Methods** In this case-control study participants were 134 women. They were divided into three groups; PTC (n=49), MNG (n=30) and control (n=55). Ten milliliter peripheral blood samples were taken from participants, 5 ml was used for DNA extraction and 5 ml for preparation of serum. The vaspin level was measured by Sandwich ELISA kit. The genotype determination of vaspin rs2236242 polymorphism was done using the tetra primer-amplification refractory mutation system/polymerase chain reaction method.

**Results** There were no significant difference in serum vaspin level among the three groups. There was no significant association between genotypes of vaspin rs2236242 polymorphism and serum vaspin level in any groups. Logistic regression analysis showed that the difference in the frequency of the genotypes of rs2236242 polymorphism in the MNG group was significant compared to the control group. The TA genotype showed a protective effect against PTC and MNG ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** There is no significant difference in vaspin level between PTC, MNG and control groups. There is no association between rs2236242 gene polymorphism and serum vaspin level. The TA genotype of rs2236242 has a protective effect against MNG.

**\* Corresponding Author:**

Masoumeh Nezhadali, PhD

Address: Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran.

Tel: +98 (912) 3369963

E-Mail: ma\_nejadali@yahoo.com

## Extended Abstract

### Introduction

**T**hyroid cancer is one of the most common cancers in the world. Its prevalence has increased rapidly over the past 30 decades in the United States and other developing countries [1]. Adipose tissue is a complex endocrine organ that secretes compounds called adipocytokine. Adipose tissue-derived adipokines are mediators between adipose tissue and metabolic organs. Thyroid diseases affect the production of adipokines and adipocytokines [5]. Vaspin is a novel adipocytokine. Various studies have shown that vaspin is associated with increased risk of several cancer types [6]. Different results have been reported from examining the relationship between vaspin and thyroid diseases. A study showed changes in the mRNA level of vaspin in rates with thyroid diseases and reported that thyroid diseases affect the expression of vaspin. Other study reported that thyroid hormones do not affect the expression of vaspin in humans [11, 12]. The vaspin gene composed of 6 exons and 5 introns and is located on chromosome 14 (14q32.13) [14]. Genome-wide association studies have been conducted and identified several single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the vaspin locus which associated with serum level of vaspin. Genetic alterations seem to be the cause of changes in serum level of vaspin. The rs2236242 SNP is located in intron 4 of a vaspin gene [15]. This study aims to determine the association of vaspin rs2236242 gene polymorphism with vaspin level in women with papillary thyroid cancer (PTC) and Multinodular goiter (MNG).

### Methods

This case-control study was conducted on 134 women referred to Shariati Hospital, Tehran, Iran. They all were Iranian. They were divided into three groups; PTC (n=49), MNG (n=30) and control (n=55). Blood samples (10 ml) were taken from participants after an overnight fast for 12-14 hours; 5 ml blood sample was poured into a tube containing EDTA (Ethylene diamine tetra acetic acid) for DNA extraction and the remaining 5 ml sample was poured into a tube without EDTA for serum preparation. Serum was prepared by centrifugation and divided into 1 ml Eppendorf microtubes for avoiding freeze-thaw cycles and kept at -80 °C until testing. Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples using the standard salting out method. The serum vaspin level measurement was performed by Sandwich ELISA kit (Zell-Bio, Germany) [9, 15]. The genotype determination of vaspin rs2236242 polymorphism was performed using

the tetra primer-amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction (T-ARMS-PCR) method. The validity of PCR and the DNA fragments for rs2236242 were assessed using a 8% polyacrylamide gel electrophoresis [15]. The result of electrophoresis was observed by the transilluminator. Statistical analysis was carried out in SPSS v.20 software (SPSS, Chicago, IL, USA). Continuous variables were described as mean  $\pm$  standard deviation, and categorical variables were expressed as number (%). Normality of distribution for quantitative variables was examined by the Kolmogorov-Smirnov test. In cases the distribution was not normal, the Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test were used for comparison of the study groups; otherwise, Independent T-test and ANOVA were used. The significance level was set at 0.05.

### Results

There was no significant difference in serum vaspin level among the three groups. There was no significant association between genotypes of rs2236242 gene polymorphism and serum vaspin level in any groups. Logistic regression analysis showed a significant difference in frequency of TA genotype of rs2236242 polymorphism between PTC and MNG groups compared to the control group ( $P < 0.05$ ). There was a significant difference in frequency of TA genotype between MNG and control groups. The TT genotype increased the risk of MNG. The frequency of TA genotype was higher in the control group ( $P < 0.05$ ). Therefore, TA genotype showed protective effects against PTC and MNG.

### Discussion

There is no significant difference in vaspin level between PTC, MNG and control groups. There is no association between rs2236242 gene polymorphism and serum vaspin level. The TA genotype of rs2236242 has a protective effect against MNG and PTC. Since adipokines have important role in diagnosing and progressing cancers, the study of the relationship between adipokines, including vaspin, in different populations and using larger sample size, is needed to understand their mechanism of action and develop treatment strategies

### Ethical Considerations

#### Compliance with ethical guidelines

In this study, all procedures were in accordance with the guidelines of the declaration of Helsinki. The study was approved by the research ethics committee of [Islamic](#)

[Azad University, Tehran Medical Branch](#) (code: IR.IAU.TMU.REC.1396.309).

### **Funding**

This study was not funded by any funding agency.

### **Authors contributions**

All authors contributed equally to preparing this article

### **Conflicts of interest**

The authors declare no conflict of interest.

### **Acknowledgements**

The authors would like to thank Dr. Maryam Zarkesh and Ms. Laleh Haghighi from [Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences](#) for technical assistance.

## مقاله پژوهشی

# بررسی پلی مورفیسم ژن واسپین و سطوح سرمی واسپین در زنان مبتلا به سرطان تیروئید پاپیلاری و گواتر مولتی ندولار

سحر ترکی<sup>۱</sup>، معصومه نژادعلی<sup>۱</sup>، مهدی هدایتی<sup>۲</sup>

۱. گروه زیست‌شناسی، واحد اسلام‌شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلام‌شهر، ایران.

۲. مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.



**Citation** Torki S, Nezhadali M, Hedayati M. [Evaluation of Vaspin Gene Polymorphism and Serum Vaspin Levels in Women With Papillary Thyroid Cancer and Multinodular Goiter (Peasian)]. *Qom University of Medical Sciences Journal*. 2022; 16(9):690-701. <https://doi.org/10.32598/qums.16.9.1416.3>

**doi** <https://doi.org/10.32598/qums.16.9.1416.3>

## چکیده

تاریخ دریافت: ۱۳ شهریور ۱۴۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۱ آبان ۱۴۰۱

تاریخ انتشار: ۱۰ آذر ۱۴۰۱

**زمینه و هدف:** واسپین یک آدیپوسیتوکین جدید است. مطالعات نشان داده‌اند واسپین با انواع سرطان ارتباط دارد. این مطالعه با هدف تعیین ارتباط پلی مورفیسم rs2236242 واسپین و سطح واسپین با کارسینوم پاپیلاری تیروئید و گواتر مولتی ندولار انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه آزمایشی کنترل‌شده شامل ۱۳۴ زن بود. شرکت‌کنندگان به ۳ گروه تقسیم شدند: ۴۹ بیمار مبتلا به کارسینوم پاپیلاری تیروئید، ۳۰ بیمار مبتلا به گواتر مولتی ندولار و ۵۵ شرکت‌کننده به‌عنوان گروه کنترل. ۱۰ میلی‌لیتر خون محیطی از شرکت‌کنندگان گرفته شد. ۵ میلی‌لیتر خون برای استخراج دی‌ان‌ای و ۵ میلی‌لیتر برای تهیه سرم استفاده شد. اندازه‌گیری هورمون واسپین با روش سنجش ایمنی متصل به آنزیم (الایزا) انجام شد. تعیین ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم rs2236242 واسپین با استفاده از واکنش زنجیرهای پلیمرز تترآرمز انجام شد.

**یافته‌ها:** تفاوت معناداری در غلظت سرمی واسپین در ۳ گروه وجود نداشت. یافته‌ها نشان داد ارتباط معناداری بین ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم rs2236242 ژن واسپین و سطوح سرمی واسپین در کارسینوم پاپیلاری تیروئید، گواتر مولتی ندولار و کنترل وجود ندارد. تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک نشان داد تعداد ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم rs2236242 واسپین در گروه گواتر مولتی ندولار نسبت به گروه کنترل معنادار است. ژنوتیپ TA پلی مورفیسم rs2236242 اثر محافظتی در بیماران مبتلا به کارسینوم پاپیلاری تیروئید و گواتر مولتی ندولار داشت ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد در سطح واسپین بین گروه‌ها (کارسینوم پاپیلاری تیروئید، گواتر مولتی ندولار و کنترل) تفاوت معناداری وجود ندارد. هیچ ارتباطی بین پلی مورفیسم ژن rs2236242 و سطوح سرمی واسپین وجود ندارد. ژنوتیپ TA پلی مورفیسم rs2236242 اثر محافظتی در بیماران مبتلا به گواتر مولتی ندولار دارد.

## کلیدواژه‌ها:

پلی مورفیسم، ژنتیک، سرطان پاپیلاری تیروئید، گواتر مولتی ندولار، واسپین

## \* نویسنده مسئول:

دکتر معصومه نژادعلی

نشانی: اسلام‌شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اسلام‌شهر، گروه زیست‌شناسی.

تلفن: ۳۳۶۹۹۶۳ (۹۱۲) ۰۹۸

رایانامه: ma\_nejadali@yahoo.com

## مقدمه

نوکلئوتیدی<sup>۱</sup> در ژن واسپین شناسایی شده که با سطح سرمی واسپین ارتباط دارد و به نظر می‌رسد جهش‌های ژنتیکی علت اصلی تغییرات سطح واسپین سرم باشد [۱۵]. مطالعات محدود و متناقضی در زمینه ارتباط پلی‌مورفیسم rs2236242 ژن واسپین و بیماری‌ها انجام شده است مانند مطالعه هاشمی و همکاران [۱۶] و ماهانا و همکاران [۱۷] که نشان دادند خطر سندروم متابولیک<sup>۲</sup> در حاملان آلل A پلی‌مورفیسم rs2236242 ژن واسپین در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معناداری کمتر است، اما در جمعیت مصر، ارتباطی بین پلی‌مورفیسم rs2236242 و خطر سندروم متابولیک مشاهده نشد [۱۸].

مطالعاتی دیگر نشان داد آلل A پلی‌مورفیسم rs2236242 واسپین نقش محافظتی در برابر چاقی و دیابت دارد [۱۴]. وجود بیماران کربوهیدراتی مانند آدیپوکلین‌ها که به تشخیص سرطان تیروئید از بیماری‌های خوش‌خیم کمک می‌کند و می‌تواند روش مناسبی در تشخیص بیماران مبتلا به ندول‌های نامشخص باشد [۱۹]. با توجه به شیوع اختلالات غده تیروئید، روش‌های کمتر تهاجمی و قابل دسترس‌تر برای تشخیص، پیش‌آگهی و درمان گواتر مولتی‌ندولار و کارسینوم پاپیلاری تیروئید مورد نیاز است.

این مطالعه با هدف ارزیابی تغییرات سطوح واسپین و پلی‌مورفیسم rs2236242 به‌عنوان بیومارکر در تشخیص و پیش‌آگهی گواتر مولتی‌ندولار و کارسینوم پاپیلاری تیروئید در زنان انجام شد.

## روش بررسی

افراد شرکت‌کننده در این مطالعه شامل ۱۳۴ زن و از مراجعه‌کننده‌های بیمارستان شریعتی تهران بودند که در ۳ گروه طبقه‌بندی شدند. ۴۹ نفر مبتلا به کارسینوم پاپیلاری تیروئید، ۳۰ نفر مبتلا به گواتر مولتی‌ندولار و ۵۵ نفر گروه کنترل را تشکیل دادند. انتخاب این تعداد براساس امکانات تیم تحقیق انجام شد [۲۰]. افراد با ویژگی‌هایی از قبیل مصرف داروهای دیابتی از هر نوع، مصرف آنتی‌بیوتیک، بارداری، بیماری قلبی، هپاتیت و ایدز، عفونت، بیماری کلیوی، سرطان، اعتیاد یا مصرف سیگار و الکل از مطالعه خارج شدند.

ابتدا به شرکت‌کنندگان واجد شرایط درباره طرح و هدف مطالعه توضیح کامل داده شد. در صورت موافقت افراد برای شرکت در طرح، رضایت کتبی از افراد دریافت شد. پروتکل مطالعه براساس اعلامیه هلسینکی سال ۱۹۶۴ انجام شد و در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران تأیید شد. از شرکت‌کنندگان پس از تأیید پزشک مبنی بر دارا بودن معیارهای حضور در هریک از گروه‌ها و قبل از جراحی برداشتن

سرطان تیروئید در جهان در حال گسترش است و شیوع آن در ۳۰ سال گذشته در ایالات متحده و سایر کشورهای در حال توسعه به سرعت افزایش یافته است [۱]. ۴ نوع هیستوپاتولوژیک سرطان تیروئید وجود دارد که سرطان پاپیلاری تیروئید، شایع‌ترین و کم‌تهاجمی‌ترین آن‌هاست و منشأ آن سلول‌های فولیکولی تیروئید است [۲]. تقریباً ۸۰ درصد از تمام موارد سرطان تیروئید را شامل می‌شود. کارسینوم پاپیلاری تیروئید می‌تواند در هر سنی رخ دهد و معمولاً در دهه سوم تا پنجم زندگی و با میانگین سنی ۴۰ سال تشخیص داده می‌شود. بروز کارسینوم پاپیلاری تیروئید با افزایش سن افزایش می‌یابد و فراوانی آن در زنان ۲ تا ۴ برابر بیشتر از مردان است [۳]. گواتر مولتی‌ندولار از شایع‌ترین اختلالات غده تیروئید است که در نتیجه اختلال در سلول‌های فولیکولی است. گواتر مولتی‌ندولار معمولاً در اثر فاکتورهای ژنتیکی و عوامل محیطی ایجاد می‌شود [۴].

بافت چربی به‌عنوان یک اندام درون‌ریز عمل می‌کند که ترکیبات خاص به نام آدیپوکلین‌ها ترشح می‌کند [۵، ۶]. ارتباط آدیپوکلین‌ها و چندین نوع سرطان تأیید شده است. اخیراً با توجه به اهمیت سرطان از یک‌سو و تأثیر آدیپوکلین‌ها بر بسیاری از بیماری‌ها، ارتباط آدیپوکلین‌ها و سرطان به یک بحث داغ تبدیل شده است [۶]. گیرنده‌های هورمونی محرک تیروئید در بافت چربی نقش مهمی در تنظیم آدیپوسیتوکلین دارند [۷].

آدیپوکلین‌ها واسطه بین بافت چربی و اندام‌های متابولیکی هستند که عدم تعادل آن‌ها موجب انواع اختلالات متابولیک می‌شود. در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید، تغییر در تولید آدیپوکلین‌ها یا آدیپوسیتوکلین‌ها گزارش شده است [۵]. واسپین که یکی از آدیپوکلین‌هاست و ارتباط آن با پارامترهای سندروم متابولیک گزارش شده [۸]، یک پروتئین ۳۹۵ آمینواسیدی با ساختاری شبیه به مهارکننده‌های سرین پروتئازهاست [۹، ۱۰].

نتایج متفاوتی از بررسی رابطه بین واسپین و تیروئید گزارش شده است. گونزالز و همکاران، تغییر در سطوح mRNA واسپین را در رت‌های مبتلا به اختلالات تیروئید مشاهده کردند و گزارش کردند اختلالات تیروئید بر بیان واسپین تأثیر می‌گذارد [۱۱]. در حالی که سینار و همکاران، گزارش کردند سطوح واسپین در افراد یوتیروئید و هیپوتیروئید مشابه است [۱۲] و هورمون تیروئید بر سطح واسپین سرم تأثیر نمی‌گذارد [۵، ۱۲]. واسپین اثرات حساس‌کننده به انسولین بر سلول‌های چربی دارد و تحمل گلوکز را بهبود می‌بخشد [۱۳، ۱۴]. ژن واسپین روی کروموزوم ۱۴ q۳۲.۱۳ قرار دارد و شامل ۶ اگزون و ۵ اینترون است [۱۴].

از مطالعات گسترده در ژنوم، چندین پلی‌مورفیسم تک

1. Single Nucleotide Polymorphisms (SNP)  
2. Metabolic Syndrome (MetS)

جدول ۱. توالی پرایمرهای استفاده شده در تعیین ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم rs2236242 ژن واسپین

| توالی پرایمر             | انواع پرایمرهای استفاده شده |
|--------------------------|-----------------------------|
| AAGACGCCGCTTCTGTGCACT    | فوروارد خارجی               |
| CACAGGGACCCAGGATAACTTGC  | ریورس خارجی                 |
| GGAGGCAGACCAGGCACTAGAA   | فوروارد داخلی               |
| ACCATCTCTCTGGCTTCAGGCTTC | ریورس داخلی                 |


 مجله  
دانشگاه علوم پزشکی قم

سپس آخرین مرحله تکثیر در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه انجام شد. محصول واکنش زنجیره‌ای پلیمرز روی ژل پلی آکریل آمید ۸ درصد الکتروفورز شد و تعیین ژنوتیپ انجام شد. نتیجه الکتروفورز با دستگاه ترانس لومیناتور مشاهده و توزیع ژنوتیپ‌ها و تبعیت آن‌ها از تعادل هاردی واینبرگ با استفاده از آزمون مجذور خی انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نسخه ۲۰ نرم‌افزار SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA) انجام شد. متغیرهای پیوسته به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و متغیرهای طبقه‌بندی به صورت عدد (درصد) نشان داده شدند. متغیرهای کمی با آزمون کولموگروف اسمیرنوف<sup>۷</sup> از نظر وضعیت نرمال بودن بررسی شدند. توزیع متغیر سن نرمال و متغیر واسپین غیر نرمال بود. در مواردی که توزیع متغیر غیر نرمال بود، برای مقایسه گروه‌های آزمایش و کنترل از آزمون من‌ویتنی<sup>۸</sup> و آج کراس کال والیس<sup>۹</sup> و در غیر این صورت از آزمون آنووا<sup>۱۰</sup> و آزمون‌های مقایسه چند گانه تعقیبی<sup>۱۱</sup> استفاده شد. آزمون رگرسیون لجستیک برای تخمین نسبت شانس<sup>۱۲</sup> ژنوتیپ‌های rs2236242 ژن واسپین در گروه‌های کارسینوم پاپیلاری تیروئید و گواتر مولتی‌ندولار نسبت به کنترل استفاده شد. سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

نتایج تعیین ژنوتیپ پلی مورفیسم rs2236242 در تصویر شماره ۱ آمده است. ستون M لدر ۱۰۰ bp است، آلل T با طول ۱۷۴ bp و آلل A با ۲۴۸ bp و باند کنترل با طول ۳۷۴ bp مشخص شد. ژنوتیپ TT شامل ۲ باند با طول‌های ۳۷۴ bp و ۱۷۴ bp و ژنوتیپ TA شامل ۳ باند با طول‌های ۳۷۴ bp، ۱۷۴ bp و ۲۴۸ bp است. ژنوتیپ AA شامل ۲ باند با طول‌های ۳۷۴ bp و ۲۴۸ bp است که در مطالعه حاضر یافت نشد.

تیروئید، مقدار ۱۰ میلی‌لیتر نمونه خون گرفته شد. ۵ میلی‌لیتر خون وریدی محیطی برای استخراج DNA در لوله‌های حاوی EDTA ریخته شد و استخراج DNA به روش نمک‌زدایی<sup>۱۵</sup> انجام شد. ۵ میلی‌لیتر در لوله فاقد EDTA ریخته شد، سانتریفیوژ و سرم تهیه شد. سپس برای جلوگیری از چرخه‌های انجماد/ذوب در میکروتیوب‌های ۱ میلی‌لیتری تقسیم و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. اندازه‌گیری مقادیر هورمون واسپین نمونه‌های سرم با استفاده از کیت ELISA خریداری شده از شرکت ZellBio ساخت آلمان انجام شد [۱۵، ۹].

تعیین ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم rs2236242 با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز تترآرمز<sup>۲</sup> انجام شد. پلی مورفیسم rs2236242 در اینترون ۴ ژن واسپین قرار دارد. ابتدا توالی از پایگاه مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی<sup>۵</sup> به دست آمد. سپس طراحی پرایمرها بانرم‌افزار اولیگو Gene Runner انجام و از شرکت پیشگام تهیه شد. توالی پرایمرهای استفاده شده برای تعیین ژنوتیپ و اندازه محصولات واکنش زنجیره‌ای پلیمرز<sup>۶</sup> در جدول شماره ۱ آمده است [۲۱].

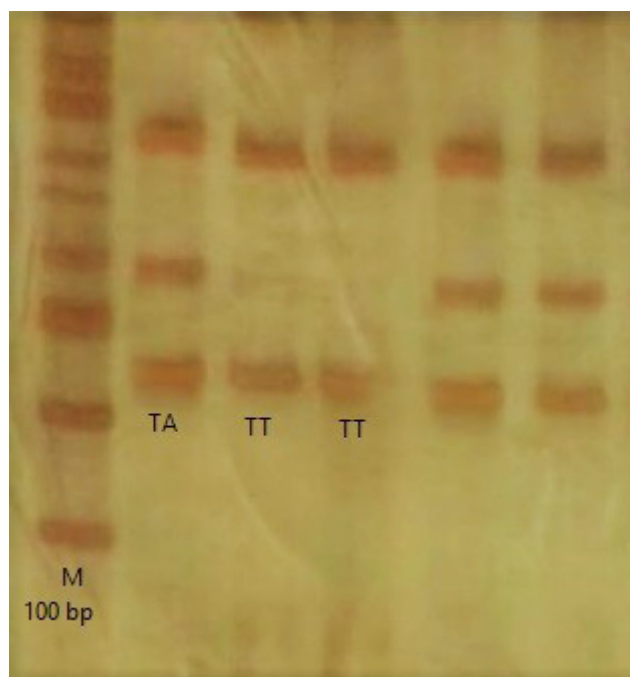
برای انجام واکنش زنجیره‌ای پلیمرز تترآرمز، مخلوط ۲۰ میکرولیتری شامل ۱۰ میکرولیتر مسترمیکس، ۱ میکرولیتر DNA ژنومی با غلظت ۵۰ تا ۱۰۰ نانوگرم در میکرولیتر ۱ و میکرولیتر پرایمر فوروارد داخلی، ۱ میکرولیتر پرایمر ریورس داخلی، ۰/۸ میکرولیتر پرایمر فوروارد خارجی، ۰/۸ میکرولیتر پرایمر ریورس خارجی (غلظت پرایمرها ۱۰ پیکومول/میکرولیتر) و ۵/۴ میکرولیتر آب آماده شد.

برنامه تکثیر این قطعه در دستگاه ترموسایکلر به شرح زیر است:

دنا تورا سیون اولیه، ۵ دقیقه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد، سپس ۳۰ چرخه که در هر چرخه، دنا تورا سیون ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال پرایمرها در ۵۷/۳ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه، تکثیر در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه،

7. Kolmogorov-Smirnov  
8. Mann-Whitney  
9. H Kruskal-Wallis  
10. ANOVA  
11. Post hoc  
12. Odds Ratio (OR)

3. Salting Out  
4. T-ARMS-PCR  
5. National Center for Biotechnology Information (NCBI)  
6. polymerase chain reaction (PCR)



تصویر ۱. ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs2236242 با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز تترآرمز

گروه کنترل معنادار بود و تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که ژنوتیپ TT خطر گواتر مولتی‌ندولار را افزایش می‌دهد و ارتباط معناداری بین پلی‌مورفیسم rs2236242 و گواتر مولتی‌ندولار وجود دارد، اما در کارسینوم پاپیلاری تیروئید نسبت به گروه کنترل تفاوت معنادار مشاهده نشد.

**جدول شماره ۳** نشان می‌دهد که در تعداد ژنوتیپ‌های TA بین گروه‌های بیمار کارسینوم پاپیلاری تیروئید یا گواتر مولتی‌ندولار با گروه کنترل تفاوت معناداری وجود دارد. تعداد ژنوتیپ TA در گروه کنترل نسبت به گروه‌های کارسینوم پاپیلاری تیروئید و گواتر مولتی‌ندولار بیشتر بود و ژنوتیپ TA اثر محافظتی نشان داد. این مطالعه ارتباطی بین آلل T پلی‌مورفیسم rs2236242 با خطر کارسینوم پاپیلاری تیروئید و گواتر مولتی‌ندولار نشان

در این مطالعه، توزیع متغیر سن نرمال بود و برای مقایسه متغیر سن در ۳ گروه از آزمون آنووا استفاده شد که تفاوت معنادار بود ( $P=0/008$ ). سپس برای مقایسه جفتی بین گروه‌ها از آزمون‌های مقایسه چندگانه تعقیبی استفاده شد که تفاوت معنادار در متغیر سن بین گروه گواتر مولتی‌ندولار و سالم و همچنین گروه کارسینوم پاپیلاری تیروئید و گواتر مولتی‌ندولار نشان داده شد. توزیع متغیر واسپین غیر نرمال بود و برای مقایسه سطح واسپین در ۳ گروه از آزمون کراس کال والیس استفاده شد که تفاوت معناداری در سطح واسپین بین ۳ گروه کارسینوم پاپیلاری تیروئید، گواتر مولتی‌ندولار و سالم مشاهده نشد ( $P$  مقایسه ۳ گروه در جدول شماره ۲ آمده است).

تعداد ژنوتیپ‌های TT، در گروه گواتر مولتی‌ندولار نسبت به

**جدول ۲.** مقایسه میانگین سطح واسپین و سن بین زنان سالم، زنان بیمار مبتلا به سرطان پاپیلاری تیروئید و زنان بیمار مبتلا به گواتر مولتی‌ندولار در پژوهشگاه غدد و متابولیسم شهید بهشتی در سال ۱۳۹۸

| P                                    | زنان               |                             |                                    | متغیر  |
|--------------------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------------------------|--------|
|                                      | سالم               | مبتلا به گواتر مولتی‌ندولار | مبتلا به کارسینوم پاپیلاری تیروئید |        |
| $>0/999^a$<br>$0/014^b$<br>$0/033^c$ | $36/6 \pm 10/8$    | $46/2 \pm 14/9$             | $37/7 \pm 13/3$                    | سن     |
| $0/210$                              | $1/44(0/92, 1/68)$ | $1/86(0/92, 2/34)$          | $1/10(0/70, 2/13)$                 | واسپین |

<sup>a</sup> مقایسه بین زنان مبتلا به کارسینوم پاپیلاری تیروئید و زنان سالم

<sup>b</sup> مقایسه بین زنان مبتلا به گواتر مولتی‌ندولار و زنان سالم

<sup>c</sup> مقایسه بین زنان مبتلا به کارسینوم پاپیلاری تیروئید و گواتر مولتی‌ندولار

جدول ۳. توزیع ژنوتیپ و آللی پلی مورفسم rs2236242 زن واسپین در زنان سالم، زنان بیمار (سرطان پاپیلاری تیروئید و گواتر مولتی ندولار) در پژوهشگاه غدد و متابولیسم شهید بهشتی در سال ۱۳۹۸

| ژنوتیپ و آلل | زن                        |                    |          |                             |                                                |                                                                |
|--------------|---------------------------|--------------------|----------|-----------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|              | تعداد (درصد)              |                    |          | نسبت شانس                   |                                                | P                                                              |
|              | پاپیلاری تیروئید کارسینوم | گواتر مولتی ندولار | سالم     | (سالم و گواتر مولتی ندولار) | کارسینوم پاپیلاری تیروئید و گواتر مولتی ندولار |                                                                |
| TT           | ۲۴(۸۲/۸)                  | ۱۶(۹۴/۱)           | ۳۵(۶۴/۸) | ۰/۳۸(۰/۱۳-۰/۱۷)             | ۰/۱۱(۰/۰۱-۰/۹۴)                                | ۰/۰۹۲ <sup>a</sup><br>۰/۰۴۳ <sup>b</sup><br>۰/۲۹۲ <sup>c</sup> |
| TA           | ۵(۱۷/۲)                   | ۱(۵/۹)             | ۱۹(۳۵/۲) | ۲/۶۱(۰/۸۶-۷/۹۴)             | ۸/۶۹(۱/۰۷-۷۰/۶۵)                               | ۰/۰۰۳ <sup>a</sup><br>۰/۰۴۳ <sup>b</sup><br>۰/۲۹۲ <sup>c</sup> |
| T            | ۵۳(۹۱/۴)                  | ۳۳(۹۷/۱)           | ۸۹(۸۲/۴) | ۲/۲۶۸(۰/۸۰-۶/۴۲)            | ۷/۰۴(۰/۹۱-۵۴/۷۳)                               | ۰/۱۲۵ <sup>a</sup><br>۰/۰۶۲ <sup>b</sup><br>۰/۳۱۰ <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> مقایسه بین زنان مبتلا به کارسینوم پاپیلاری تیروئید و زنان سالم

<sup>b</sup> مقایسه بین زنان مبتلا به گواتر مولتی ندولار و زنان سالم

<sup>c</sup> مقایسه بین زنان مبتلا به کارسینوم پاپیلاری تیروئید و گواتر مولتی ندولار

نشد. سطح واسپین در بیماران مبتلا به گواتر مولتی ندولار نسبت به گروه کنترل بالاتر بود، اما معنادار نبود. در چندین مطالعه، برخلاف نتایج مطالعه حاضر سطح واسپین در بیماران بالاتر بود و تفاوت معناداری مشاهده شد، از جمله پژوهش استقامتی و همکاران در جمعیت ایرانی مبتلا به سندرم متابولیک و مطالعه‌ای که بر روی زنان مصری مبتلا به سندرم متابولیک انجام شد.

همچنین در مطالعات دیگر، سطوح سرمی واسپین در گروه چاق [۱۴، ۱۳، ۱۰] و در بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی بیشتر از گروه کنترل [۲۳، ۲۲، ۱۳] بود. تحقیقی در جمعیت زاهدان نیز نشان داد غلظت واسپین در بیماران مبتلا به چاقی مرکزی به‌طور معناداری بیشتر از افراد سالم است [۲۲، ۱۶]. همچنین مطالعه‌ای در جمعیت پاکستان سطح واسپین بالاتر را در زنان مبتلا به دیابت بارداری نشان داد [۱۴]. باین حال، در چندین مطالعه، تفاوتی در سطوح سرمی واسپین در بیماران

نداد، اما ژنوتیپ TA پلی مورفسم rs2236242 با کاهش خطر کارسینوم پاپیلاری تیروئید و گواتر مولتی ندولار همراه بود. بررسی ارتباط ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها با پلی مورفسم با آزمون رگرسیون لجستیک انجام شد (جدول شماره ۳).

در مطالعه حاضر ارتباطی بین سطوح واسپین و پلی مورفسم rs2236242 یافت نشد و تفاوت معناداری بین حاملین ژنوتیپ‌های rs2236242 در سطح واسپین در گروه‌های کارسینوم پاپیلاری تیروئید، گواتر مولتی ندولار و افراد سالم مشاهده نشد. این بررسی با استفاده از آزمون من‌ویتنی انجام شد (جدول شماره ۴).

## بحث

در این مطالعه، تفاوت معناداری در سطوح واسپین در ۳ گروه سالم، گواتر مولتی ندولار و کارسینوم پاپیلاری تیروئید مشاهده

جدول ۴. مقایسه سطح واسپین در حاملین ژنوتیپ‌های TA، TT در ۳ گروه زنان سالم، زنان بیمار مبتلا به کارسینوم پاپیلاری تیروئید و زنان بیمار مبتلا به گواتر مولتی ندولار در پژوهشگاه غدد و متابولیسم شهید بهشتی در سال ۱۳۹۸

| متغیر                              | گروه | TT              | TA              | P     |
|------------------------------------|------|-----------------|-----------------|-------|
| مبتلا به کارسینوم پاپیلاری تیروئید |      | ۲/۱۳(۰/۸۳-۳/۷۵) | ۱/۲۲(۰/۴۲-۵/۰۶) | ۰/۳۷۱ |
| مبتلا به گواتر مولتی ندولار        | زنان | ۱/۲۲(۰/۸۷-۲/۴۷) | ۲/۱۵(۲/۱۵-۲/۱۵) | ۰/۷۰۶ |
| سالم                               |      | ۱/۴۴(۰/۸۶-۱/۷۴) | ۱/۵۲(۱/۱۳-۱/۶۶) | ۰/۳۶۳ |

مبتلا به کبد چرب غیرالکلی<sup>۱۳</sup> [۱۹]، بیماران چاق و بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مشاهده نشد که مشابه نتایج مطالعه پیشرو است [۲۳، ۲۲، ۱۰].

در برخی از مطالعات، سطح واسپین در بیماران کاهش قابل توجهی نشان داد، از جمله پژوهشی که در زمینه چاقی انجام شد و سطح واسپین کمتری در دختران چاق نسبت به گروه کنترل مشاهده شد [۲۲]. همچنین در بنگلادش [۲۴] و هند [۲۵] سطح واسپین در گروه مبتلا به دیابت نوع ۲ کمتر از افراد سالم بود. مطالعه‌ای بر روی ۳ گروه از شرکت‌کنندگان سالم، دیابتی‌ها و بیماران دیابتی تازه تشخیص داده‌شده در جمعیت چین انجام شد. این محققان گزارش کردند که سطح واسپین در افراد سالم بیشتر از دیابتی‌های تازه تشخیص داده‌شده است و در بیماران دیابتی کمتر از ۲ گروه دیگر است و ظاهراً با پیشرفت دیابت، سطح واسپین کاهش می‌یابد [۲۶]. در حالی که پژوهش دیگری در چین بر روی بیماران مبتلا به دیابت بارداری و بیماران دیابتی مبتلا به پلی نوروپاتی، سطوح بالاتری از واسپین را در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل نشان داد [۲۷، ۲۸].

واسپین باعث کاهش سطح اکسید نیتریک و آنیون سوپراکسید می‌شود [۲۹] و بر تکثیر سلول‌های سرطانی مؤثر است [۳۰]. در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال افزایش قابل توجهی در سطح واسپین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد [۳۱]، اما در پژوهشی دیگر در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال هیچ تفاوتی در سطوح سرمی واسپین بین افراد بیمار و سالم مشاهده نشد [۳۲]. کن و همکاران گزارش کردند که بیماران مبتلا به بیماری پیش‌رونده سرطان کولورکتال بیان واسپین بالاتری دارند و سطح واسپین می‌تواند به عنوان یک نشانگر بالقوه برای پیشرفت سرطان و تشخیص زودهنگام سرطان استفاده شود [۳۳].

تحقیقات نشان داده است که غلظت کمتر واسپین خطر ابتلا به سرطان آندومتر [۳۴، ۳۵] و سرطان سینه را افزایش می‌دهد [۳۶]. بررسی سطح واسپین در بیماران مبتلا به سرطان مدولاری تیروئید و افراد سالم نشان داد که اختلال عملکرد تیروئید ممکن است بر بیان واسپین تأثیر بگذارد، اما در برخی تحقیقات سطح هورمون‌های تیروئید تأثیری بر سطح واسپین نشان نداد [۷، ۱۲]. در مطالعه دیگری برخلاف تحقیق حاضر نشان داد سطح سرمی واسپین در بیماران مبتلا به سرطان مدولاری تیروئید در مقایسه با گروه کنترل بالاتر است [۵، ۶].

باتوجه به نتایج متناقض مطالعات، برخی از محققان دلیل این یافته‌های متفاوت را نوع نمونه‌های مطالعه‌شده عنوان کردند. تحقیقاتی بر روی بیماران تازه شناسایی‌شده بدون سابقه مصرف دارو انجام شده و تحقیقات دیگری نیز بر روی بیماران شناسایی‌شده قبلی با سابقه مصرف دارو انجام شده است [۲۶].

در برخی از پژوهش‌ها دلیل تفاوت نتایج، قومیت‌های مختلف گروه‌های مورد مطالعه، حجم و اندازه جامعه مطالعه‌شده، قدرت آماری یا مدل استفاده‌شده در تحلیل‌های آماری بیان شد [۱۳].

در مطالعه حاضر، مقایسه تعداد ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها بین افراد مبتلا به گواتر مولتی‌ندولار و کارسینوم پاپیلاری تیروئید و همچنین بین کارسینوم پاپیلاری تیروئید و گروه کنترل تفاوت معناداری نداشت. با این حال، مقایسه تعداد ژنوتیپ‌ها در افراد مبتلا به گواتر مولتی‌ندولار و افراد سالم تفاوت معنادار داشت. تجزیه و تحلیل رگرسیون برای ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها در هر ۲ گروه سالم و بیمار (کارسینوم پاپیلاری تیروئید+گواتر مولتی‌ندولار) نشان داد ژنوتیپ TA پلی‌مورفیسم rs223624 در بروز بیماری نقش دارد.

باتوجه به نتایج مطالعه حاضر، تعداد ژنوتیپ TT پلی‌مورفیسم rs223624 در گروه بیماران گواتر مولتی‌ندولار بیشتر است و به نظر می‌رسد آلل A نقش محافظتی در برابر بیماری‌های تیروئید دارد. مطالعه کهن و همکاران، درباره ارتباط بین پلی‌مورفیسم rs223624 و خطر ابتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک<sup>۱۴</sup> در بیماران ایرانی انجام شد که مشابه نتایج ما، کاهش خطر ابتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک را در ناقلین آلل A گزارش کردند [۲۱]. همچنین هاشمی و همکاران گزارش کردند در جمعیت زاهدان خطر ابتلا به سندرم متابولیک<sup>۱۵</sup> در حاملان ژنوتیپ‌های TA نسبت به ژنوتیپ TT به‌طور معناداری کاهش یافته است که با نتایج ما مطابقت دارد [۱۶].

ماهانا و همکاران نیز نشان دادند در زنان مصری، آلل نادر A و ژنوتیپ TA پلی‌مورفیسم rs223624 در گروه شاهد بیشتر از گروه مبتلا به سندرم متابولیک است [۱۷، ۲۱]. مطالعات دیگر نشان داد آلل A این پلی‌مورفیسم، می‌تواند نقش محافظتی در برابر چاقی و دیابت داشته باشد [۱۴]. برخلاف نتایج مطالعه حاضر، سولیکا و همکاران گزارش کردند تعداد آلل A پلی‌مورفیسم rs223624 در زنان چاق نسبت به گروه کنترل کمتر است [۱۸].

برخی مطالعات نیز نشان داد ژنوتیپ AA پلی‌مورفیسم rs223624 در ژن واسپین، خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را در مقایسه با ژنوتیپ TT افزایش می‌دهد و آلل A خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد [۱۶]. سولیکا و همکاران، ارتباط پلی‌مورفیسم rs223624 و خطر ابتلا به سندرم متابولیک را در گروهی از مردان و زنان لهستانی بررسی کردند که ارتباط معناداری بین پلی‌مورفیسم rs223624 و خطر مؤلفه‌های سندرم متابولیک مشاهده نکردند [۱۹].

در پژوهش حاضر، سطح واسپین در ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم

14. Polycystic ovary syndrome (PCOS)  
15. Metabolic Syndrome (Mets)

13. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

از مریم زرکش و لاله حقیقی از پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز  
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تشکر و قدردانی می‌شود.

rs223624 به‌طور جداگانه برای افراد سالم و بیماران بررسی شده است، اما تفاوت معناداری مشاهده نشد. با این حال، برخی از محققان گزارش کرده‌اند که افراد حامل ژنوتیپ TA دارای واسپین خون پایین‌تری هستند [۳۶]، در حالی که در بسیاری از تحقیقات مشابه نتایج ما تفاوتی در سطح سرمی واسپین در حاملین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم‌های مختلف rs223624 یافت نشد [۳۸، ۳۷، ۱۳]. در زنان مصری [۱۳] و مطالعه النوری و همکاران، مشابه نتایج ما هیچ ارتباطی بین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs223624 و سطوح سرمی واسپین یافت نشد [۱۴].

تحقیق حاضر، اولین مطالعه سطوح سرمی واسپین و پلی‌مورفیسم ژن واسپین rs223624 در بیماران مبتلا به کارسینوم پاپیلاری تیروئید و گواتر مولتی‌ندولار است که محدودیت‌هایی مانند حجم نسبتاً کوچک نمونه وجود دارد. آدیوپکین‌ها نقش اساسی در تشخیص و پیشرفت سرطان‌ها و بیماری‌ها دارند؛ بنابراین مطالعه رابطه بین این پروتئین‌ها، مانند واسپین در جمعیت‌های مختلف و در حجم‌های بزرگ‌تر، برای درک سازوکار اثر آن، توسعه استراتژی‌های درمانی و روشن کردن سازوکارهای بالقوه آن ضروری است.

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه، تفاوت معناداری در سطوح واسپین در گروه‌های گواتر مولتی‌ندولار، کارسینوم پاپیلاری تیروئید و سالم مشاهده نشد. نتایج این مطالعه نشان داد پلی‌مورفیسم rs223624 در ژن واسپین با گواتر مولتی‌ندولار مرتبط است.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله مطابق با اعلامیه هلسینکی بوده و با کد اخلاقی IR.IAU.TMU.REC.1396.309 به تأیید کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران رسیده است.

#### حامی مالی

این پژوهش هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان‌های دولتی، خصوصی و غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

#### مشارکت‌نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشتند.

#### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

#### تشکر و قدردانی

## References

- [1] Hejaz HA, Abuzaina I, Aldeen RN, Saad S. Currently used and new molecular markers for thyroid cancer diagnosis. *Middle East J Cancer*. 2022; 13(2):193-215. [doi: 10.30476/mejc.2022.87060.1392]
- [2] Razavi SA, Afsharipad M, Modarressi MH, Zarkesh M, Yaghmaei P, Nasiri S, et al. Validation of reference genes for normalization of relative qRT-PCR studies in papillary thyroid carcinoma. *Sci Rep*. 2019; 9(1):15241. [DOI:10.1038/s41598-019-49247-1] [PMID] [PMCID]
- [3] Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashimi OH. Papillary thyroid cancer: Genetic alterations and molecular biomarker investigations. *Int J Med Sci*. 2019; 16(3):450-60. [DOI:10.7150/ijms.29935] [PMID] [PMCID]
- [4] Heydari I, Honardoost M, Moradi S, Golgiri F, Dehnad H, Moradi S, et al. Changes in the size of the thyroid in patients with benign non-toxic multinodular goiter after radioactive iodine therapy. *Med J Islam Repub Iran*. 2018; 32:131. [DOI:10.14196/mjiri.32.131] [PMID] [PMCID]
- [5] Mishra M, Panta R, Miyares M, Solanki R. Association of diabetes mellitus and thyroid disorders: An adipocytokines prospective. *J Endocrinol Thyroid Res*. 2018; 3(3):555612. [DOI:10.19080/JETR.2018.03.555612]
- [6] Jabbari S, Hedayati M, Yaghmaei Y, Parivar K. Medullary thyroid carcinoma-circulating status of Vaspin and retinol binding protein-4 in Iranian patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(15):6507-12. [DOI:10.7314/APJCP.2015.16.15.6507] [PMID]
- [7] Cinar N, Gurlek A. Association between novel adipocytokines adiponectin, vaspin, visfatin, and thyroid: An experimental and clinical update. *Endocr Connect*. 2013; 2(4):R30-8. [DOI:10.1530/EC-13-0061] [PMID] [PMCID]
- [8] Dimova R, Tankova T. The role of vaspin in the development of metabolic and glucose tolerance disorders and atherosclerosis. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:823481. [DOI:10.1155/2015/823481] [PMID] [PMCID]
- [9] Ehtesham R, Nezhadali M, Hedayati M. [Correlation of vaspin levels with anthropometric and biochemical parameters in patients with Non-alcoholic fatty liver disease in an Iranian population (Persian)]. *Yafteh*. 2021; 23(3):57-67. [DOI:10.32592/Yafteh.2021.23.3.6]
- [10] Esteghamati A, Noshad S, Mousavizadeh M, Zandieh A, Nakhjavani M. Association of Vaspin with metabolic syndrome: The pivotal role of insulin resistance. *Diabetes Metab J*. 2014; 38(2):143-9. [DOI:10.4093/dmj.2014.38.2.143] [PMID] [PMCID]
- [11] Gonzalez CR, Caminos JE, Vázquez MJ, Garces MF, Cepeda LA, Angel A, et al. Regulation of visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor by nutritional status, metformin, gender and pituitary factors in rat white adipose tissue. *J Physiol*. 2009; 587(Pt 14):3741-50. [DOI:10.1113/jphysiol.2009.172510] [PMID] [PMCID]
- [12] Cinar N, Gulcelik NE, Aydın K, Akın S, Usman A, Gurlek A. Serum vaspin levels in hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165(4):563-9. [DOI:10.1530/EJE-11-0180] [PMID] [PMCID]
- [13] Alnory A, Gad H, Hegazy G, Shaker O. The association of vaspin rs2236242 and leptin rs7799039 polymorphism with metabolic syndrome in Egyptian women. *Turk J Med Sci*. 2016; 46(5):1335-40. [DOI:10.3906/sag-1502-138] [PMID]
- [14] Lal KK, Jarwar R, Farhat S, Fatima SS. Association of Vaspin levels and its SNP rs2236242 with Gestational Diabetes at a tertiary care setting: Research article. *J Pak Med Assoc*. 2018; 68(11):1736-40. [PMID]
- [15] Hosseini M, Nezhadali M, Hedayati M. Association of vaspin rs2236242 gene polymorphism with serum vaspin level, insulin resistance and diabetes in an Iranian diabetic/pre-diabetic population. *J Med Biochem*. 2021; 40(1):33-40. [DOI:10.5937/jomb0-24671] [PMID] [PMCID]
- [16] Hashemi H, Rezaei H, Eskandari-Nasab E, Zakeri Z, Taheri M. Association between chemerin rs17173608 and vaspin rs2236242 gene polymorphisms and the metabolic syndrome, a preliminary report. *Gene*. 2012; 510(2):113-7. [doi:10.1016/j.gene.2012.08.048] [PMID]
- [17] Mehanna ET, Mesbah NM, Ghattas MH, Saleh SM, Abo-Elmatty DM. Association of chemerin Rs17173608 and vaspin Rs2236242 gene polymorphisms with metabolic syndrome in Egyptian women. *Endocr Res*. 2016; 41(1):43-8. [DOI:10.3109/07435800.2015.1066802] [PMID] [PMID]
- [18] Suliga E, Kozieł D, Cieśła ERębak D, Wawszczak M, Adamus-Białek W, et al. Associations between vaspin rs2236242 gene polymorphism, walking time and the risk of metabolic syndrome. *Balkan J Med Genet*. 2019; 22(1):41-8. [DOI:10.2478/bjmg-2019-0013] [PMID] [PMCID]
- [19] Razavi SA, Modarressi MH, Yaghmaei P, Tavangar SM, Hedayati M. Circulating levels of PTEN and KLLN in papillary thyroid carcinoma: Can they be considered as novel diagnostic biomarkers? *Endocrine*. 2017; 57(3):428-35. [DOI:10.1007/s12020-017-1368-4] [PMID]
- [20] Razavi SA, Salehipour P, Gholami H, Sheikholeslami S, Zarif-Yeganeh M, Modarressi MH, et al. New evidence on tumor suppressor activity of PTEN and KLLN in papillary thyroid carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2021; 225:153586. [DOI:10.1016/j.prp.2021.153586] [PMID]
- [21] Kohan L, Zarei A, Fallahi S, Tabiee O. Association between vaspin rs2236242 gene polymorphism and polycystic ovary syndrome risk. *Gene*. 2014; 539(2):209-12. [DOI:10.1016/j.gene.2014.01.078] [PMID] [PMID]
- [22] Montazerifar F, Bakhshipour AR, Karajibani M, Torki Z, Dashi-pour AR. Serum omentin-1, vaspin, and apelin levels and central obesity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Res Med Sci*. 2017; 22:70. [DOI:10.4103/jrms.JRMS\_788\_16] [PMID] [PMCID]
- [23] EL-Lebedy DH, Ebrahim AA, Ashmawy I. Novel adipokines vaspin and irisin as risk biomarkers for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2018; 12(5):643-8. [DOI:10.1016/j.dsx.2018.04.025] [PMID] [PMID]
- [24] Tasnim F, Faruque O, Hassan Z, Ali L. Serum vaspin levels are associated with decreased insulin sensitivity in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in Bangladesh. *J Taibah Univ Sci*. 2015; 10(3):327-32. [DOI:10.1016/j.jtumed.2015.02.010]

- [25] Sathyaseelan AJ, Adole PS, Wyawahare M, Saya RP. Assessment of serum Vaspin levels among type 2 diabetes mellitus patients with or without acute coronary syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(12):BC07-10. [DOI:10.7860/JCDR/2016/22417.8952] [PMID] [PMCID]
- [26] Fenga RN, Wang C, Sun CH, Guo FC, Zhao C, Li Y. Vaspin in newly and previously diagnosed Chinese type 2 diabetic females: A case-control study. *Asian Biomed.* 2011; 5(4):525-9. [DOI:10.5372/1905-7415.0504.069]
- [27] Tang Y, Qiao P, Qu X, Bao Y, Li Y, Liao Y, et al. Comparison of serum vaspin levels and vaspin expression in adipose tissue and smooth muscle tissue in pregnant women with and without gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017; 87(4):344-9. [DOI:10.1111/cen.13403] [PMID] [PMID]
- [28] Sun A, Xu C, Ni Y, Zhang J, Che S. The changes of serum levels of vaspin, adiponectin and leptin in type 2 diabetic polyneuropathy. *Int J Clin Exp Pathol.* 2016; 9(5):5700-05. [Link]
- [29] Skonieczna M, Hudy D, Hejmo T, Buldak RJ, Adamiec M, Kukla M. The adipokine vaspin reduces apoptosis in human hepatocellular carcinoma (Hep-3B) cells, associated with lower levels of NO and superoxide anion. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019; 20(1):58. [DOI:10.1186/s40360-019-0334-6] [PMID] [PMCID]
- [30] Fazeli MS, Dashti H, Akbarzadeh S, Assadi M, Aminian A, Keramati MR, et al. Circulating levels of novel adipocytokines in patients with colorectal cancer. *Cytokine.* 2013; 62(1):81-5. [DOI:10.1016/j.cyto.2013.02.012] [PMID] [PMID]
- [31] Harwood Jr HJ. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology.* 2012; 63(1):57-75. [DOI:10.1016/j.neuropharm.2011.12.010] [PMID] [PMID]
- [32] Erdogan S, Yilmaz FM, Yazici O, Yozgat A, Sezer S, Ozdemir N, et al. Inflammation and chemerin in colorectal cancer. *Tumour Biol.* 2016; 37(5):6337-42. [DOI:10.1007/s13277-015-4483-y] [PMID] [PMID]
- [33] Kan JY, Lee YC, Lin YD, Ho WY, Moi SH. Effect of baseline characteristics and tumor burden on vaspin expression and progressive disease in operable colorectal cancer. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(10):801. [DOI:10.3390/diagnostics10100801] [PMID] [PMCID]
- [34] McCullough ML, Patel AV, Patel R, Rodriguez C, Feigelson HS, Bandera EV, et al. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2008; 17(1):73-9. [DOI:10.1158/1055-9965.EPI-07-2567] [PMID] [PMID]
- [35] Cymbaluk Płoska A, Chudecka Głaz A, Jagodzinska A, Pius Sadowska E, Sompolska Rzechuła A, Machaliński B, et al. Evaluation of biologically active substances promoting the development of or protecting against endometrial cancer. *Oncotargets Ther.* 2018; 11:1363-72. [DOI:10.2147/OTT.S155942] [PMID] [PMCID]
- [36] Asal DM, Mesbah NM, DAbo-Elmatty DM, Fathy H, Abdel-Hamed AR. Association of vaspin rs2236242 and Val109Asp omentin genes polymorphism and their serum levels with increased risk of breast cancer. *Meta Gene.* 2022; 31:101016. [DOI:10.1016/j.mgene.2022.101016]
- [37] Ghany SMA, Sayed AA, El-Deek SE, ElBadre HM, Dahpy MA, Saleh MA, et al. Obesity risk prediction among women of Upper Egypt: The impact of serum vaspin and vaspin rs2236242 gene polymorphism. *Gene.* 2017; 626:140-8. [DOI:10.1016/j.gene.2017.05.007] [PMID] [PMID]
- [38] Li J, Li Q, Zhu YC, Wang YK, Gao CP, Li XY, et al. Association of vaspin rs2236242 gene variants with type 2 diabetes and obesity in a Chinese population: A prospective, single-center study. *J Cell Physiol.* 2019; 234(9):16097-101. [DOI:10.1002/jcp.28267] [PMID] [PMID]