

ارتباط Chemerin، هورمون بافت چربی، با سندرم تخمدان پلی کیستیک

چکیده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۹/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۲/۱۷

زمینه و هدف: آدیپوکین‌ها پروتئین‌های مترشحه از بافت چربی هستند که در کنترل متابولیسم بدن شرکت دارند. کمرین (Chemerin) از جمله آدیپوکین‌ها بوده و دارای نقش‌های بیولوژیکی گوناگون است. طبق مطالعات مختلف سطح سرمی کمرین با تغییر در شاخص توده بدنی (BMI)، مقاومت به انسولین، سندرم متابولیک، دیابت و بیماری‌های قلبی - عروقی در ارتباط بوده است. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط سطح سرمی هورمون کمرین با سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) در زنان مبتلا انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه مورد-شاهدی در بیماران مبتلا به PCOS در بیمارستان طالقانی تهران در سال ۱۳۹۰ انجام شد. تعداد ۴۵ بیمار PCOS و هم‌چنین ۴۵ نفر به‌عنوان گروه شاهد به‌روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. میزان BMI و سطح سرمی هورمون‌های کمرین و انسولین به‌روش الیزا ساندویچی و هم‌چنین میزان گلوکز سرمی به‌روش رنگ‌سنجی آنزیمی در حالت ناشتا اندازه‌گیری شدند. شاخص مقاومت به انسولین با مدل HOMA-IR محاسبه گردید. **یافته‌ها:** میزان هورمون کمرین، گلوکز و هورمون انسولین سرم در بیماران مبتلا به PCOS به‌طور معنی‌داری از لحاظ آماری از گروه شاهد بیش‌تر بود و این افراد با محاسبه HOMA-IR مشخص شد که مبتلا به مقاومت به انسولین بودند ($P < 0.05$). اما همبستگی معنی‌داری بین سطح کمرین سرم با انسولین، گلوکز و مقاومت به انسولین و BMI در بیماران مبتلا به PCOS با گروه شاهد وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان می‌دهد که میزان هورمون کمرین در سرم بیماران PCOS نسبت به گروه شاهد دارای BMI مشابه، افزایش قابل توجهی دارد. براساس یافته‌های این مطالعه تغییرات کمرین می‌تواند در تشخیص مکانیسم اختلال مذکور و یافتن راهکارهای درمانی جدید موثر واقع شود.

کلمات کلیدی: کمرین، سندرم تخمدان پلی کیستیک، مقاومت به انسولین، انسولین، چاقی، شاخص توده بدنی.

سپیده حقیقی^۱، پریچهر یغمایی^۱
فاطمه هاشمی^۱، نغمه سعادت^۱
فهیمه رمضانی تهرانی^۲
مهدی هدایتی^{۳*}

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد علوم تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۲- مرکز تحقیقات آندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳- مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه چمران، خیابان یمن، ابتدای ولنجک، خیابان پروانه، پلاک ۲۴، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰
E-mail: hedayati@endocrine.ac.ir

مقدمه

دیابت نوع دو (Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)، اختلال در چربی‌های خون و چاقی احشایی نیز می‌باشند.^{۱،۲} بافت چربی به‌عنوان یک سیستم هورمونی فعال علاوه بر ایفای نقش در ذخیره انرژی، در کنترل متابولیسم بدن نیز شرکت می‌کند. آدیپوکین‌ها، پروتئین‌های ترشح‌شده از بافت چربی هستند که این نقش را به عهده دارند.^{۳،۴} طبق مطالعات انجام گرفته، آدیپوکین‌ها نقش مهمی در پیدایش تخمدان پلی کیستیک ایفا می‌کنند.^{۵،۶} کمرین (Chemerin) از جمله این

سندرم تخمدان پلی کیستیک Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) از جمله بیماری‌های شایع غدد درون‌ریز بوده که از جمله علایم آن ازدیاد آندروژن‌ها و عدم تخمک‌گذاری مزمن است. بیماران مبتلا به PCOS دارای اختلالات متابولیکی مانند مقاومت به انسولین، نقص عملکردی سلول‌های بتا در لوزالمعده، عدم تحمل گلوکز،

معیارهای تخصصی انستیتو ملی بهداشت National Institutes of Health (NIH)^{۱۵} توسط متخصص زنان در درمانگاه زنان بیمارستان آیت‌الله طالقانی انجام گرفت) و زنان سالم (افراد غیر مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک) مورد ارزیابی قرار گرفتند. افرادی که داروهایی نظیر متفورمین و داروهایی که بر هورمون‌ها و متابولیسم بدن موثر باشد مصرف کرده بودند از مطالعه حذف شدند.

حجم نمونه بر اساس مطالعات مشابه حداقل ۴۵ نفر در هر گروه تعیین شد. از کلیه مراجعین رضایت‌نامه آگاهانه کتبی جهت استفاده از نمونه خون آن‌ها در طرح تحقیقاتی گرفته شد. فرم جمع‌آوری داده‌های دموگرافیک برای هر یک از افراد شرکت‌کننده در مطالعه تکمیل شد. مشخصات تن‌سنجی شامل اندازه‌گیری وزن با حساسیت ۱۰۰ گرم و قد با حساسیت ۰/۵ سانتی‌متر اخذ شد و شاخص توده بدنی از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر مربع) محاسبه گردید. از افراد داوطلب در وضعیت ناشتا سه میلی‌لیتر خون وریدی در حالت نشسته از ورید آنته کوبیتال دست چپ گرفته شد. پس از پنج دقیقه زمان انعقاد، نمونه‌های مذکور به مدت ۱۰ دقیقه با دور rpm ۳۰۰۰ سانتریفیوژ شدند.

آزمایش‌های روتین سنجش گلوکز انجام گرفت و بقیه سرم‌های به‌دست‌آمده در دمای °C ۸۰- فریز شدند و جهت آزمایش‌هایی نظیر کمترین و انسولین مورد استفاده قرار گرفتند. سطح کمترین سرم با روش الایزای رقابتی با استفاده از کیت الایزای کمترین انسانی (Cusabio Biotech Co., Ltd Manufacturer & Supplier, China) با حساسیت هشت پیکوگرم بر میلی‌لیتر تعیین شد.

اندازه‌گیری هورمون انسولین به روش آنزیم ایمنونواسی با استفاده از کیت (Mercodia Co., Sweden) انجام گرفت. در نهایت جذب نوری و محاسبه نتایج توسط دستگاه خوانش‌گر الایزا خوانده شد. اندازه‌گیری سطح گلوکز با روش فتومتریک انجام گرفت. میزان مقاومت به انسولین نیز طبق فرمول زیر محاسبه گردید.^{۱۶}

HOMA: Fasting Serum Insulin ($\mu\text{u/ml}$) \times Insulin Fasting Plasma Glucose (mmol)/22.5

تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار آماری SPSS ویراست ۱۸ انجام گرفت. تمامی نتایج به‌دست‌آمده به‌صورت میانگین \pm انحراف‌معیار بیان شد. با استفاده از Kolmogorov-Smirnov Test، توزیع متغیرها مورد بررسی قرار گرفت که کلیه متغیرهای کمی

آدیپوکی‌ن‌هاست که به‌صورت پلی‌پپتید نابالغ با وزن مولکولی ۱۸ کیلودالتون از بافت چربی احشایی و کبد ترشح می‌شود. سپس به‌کمک آنزیم سرین پروتئاز با حذف شش اسید آمینه از انتهای کربوکسیل پلی‌پپتید نشانه به کمترین بالغ با وزن مولکولی ۱۶ کیلودالتون تبدیل می‌گردد.^{۷،۸}

طبق تحقیقات Bozaoglu، به‌دلیل نقش کمترین در تمایز سلول‌های چربی و افزایش جذب گلوکز، این پروتئین را در گروه آدیپوکی‌ن‌ها طبقه‌بندی کردند.^۹ لازم به ذکر است که تولید کمترین به‌عنوان یک پروتئین کموتاکتیک در مناطق التهابی نیز گزارش شده است. این مولکول نقش مهم و بالقوه‌ای در کنترل پاسخ ایمنی در نواحی ملتهب و بافت‌های مجروح ایفا می‌کند و به‌عنوان یک عامل ضد التهابی نیز شناخته شده است.^{۱۰،۱۱} کمترین به‌عنوان یک عامل پاراکرین/ اتوکرین است که منجر به تحریک وابستگی جذب گلوکز توسط انسولین و افزایش پیام‌رسانی انسولین در آدیپوسیت‌ها می‌شود.^{۱۱،۱۲}

طبق پژوهش‌های اخیر سطح سرمی کمترین در بیماران مبتلا به چاقی و دیابت نوع دو افزایش می‌یابد. غلظت پلاسمایی کمترین نیز همبستگی مثبتی با شاخص توده بدنی (BMI)، گلوکز خون ناشتا، انسولین سرم خون ناشتا، لپتین، رزیستین، TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) و IL-6 (Interleukin-6) دارد.^{۹،۱۳}

در چند سال اخیر مطالعاتی صورت گرفته است که ارتباط نزدیک چاقی و مقاومت به انسولین را با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) در زنان نشان می‌دهد.^{۶،۱۴} بنابراین احتمالاً میان سطح سرمی کمترین، هورمون مترشح بافت چربی، با PCOS ارتباط وجود دارد. لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط کمترین با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام گرفت.

روش بررسی

مطالعه حاضر یک مطالعه مورد-شاهدی است که روی بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مراجعه‌کننده به درمانگاه زنان بیمارستان آیت‌الله طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در سال ۱۳۹۰ انجام گرفت. در این مطالعه دو گروه ۴۵ نفری از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (تشخیص آن‌ها با در نظر گرفتن

گروه بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به تفکیک در جدول- ۱ نشان داده شده است. در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک سطح هورمون کمرین، انسولین، گلوکز و میزان مقاومت به انسولین به طور معنی داری بیش تر از گروه شاهد بود ($P < 0/05$ ؛ جدول- ۱). اما میزان شاخص توده بدنی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی داری را نشان نداد ($P > 0/05$ ؛ جدول- ۱). همچنین ارتباط آماری معنی داری میان سطح سرمی هورمون کمرین با شاخص توده بدنی و مقادیر سرمی گلوکز و انسولین و شاخص مقاومت به انسولین در گروه بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و گروه شاهد وجود نداشت ($P > 0/05$ ؛ جدول- ۲).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح سرمی کمرین در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نسبت به گروه شاهد بیش تر است. در این مطالعه ارتباط معنی داری میان سطح سرمی کمرین با میزان انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین مشاهده نشد، که ممکن است به علت محدودیت تعداد نمونه‌های مورد بررسی باشد. به طور کلی، تعداد کمی از مطالعات اختلاف سطوح سرمی کمرین را در دو گروه افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و گروه سالم گزارش کرده‌اند. تقریباً تمامی آن‌ها نتایج هم‌سویی را با یافته‌های مطالعه حاضر گزارش کرده‌اند.

در مطالعه‌ای که بر روی بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد، نشان داد که سطوح m-RNA و پروتیین کمرین در نمونه چربی شکمی و چربی زیر پوستی زنان مبتلا افزایش دارد.^{۱۷} در مطالعه‌ی دیگری روی زنان چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، در آزمون اول سطح کمرین خون و بافت چربی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نسبت به گروه کنترل افزایش چشم‌گیری داشت. در آزمون دوم، افزایش شدید سطح کمرین توسط انسولین در بدن موجود زنده به دست آمد. در آزمون سوم نشان داده شد داروی مت فورمین، سطح کمرین خون را در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به انسولین به شدت کاهش می‌دهد و انسولین منجر به تنظیم بالقوه کمرین در شرایط درون و بیرون بدن

به‌استثنای متغیر انسولین دارای توزیع نرمال بودند. با توجه به نرمال نبودن متغیر انسولین از تبدیل لگاریتمی به منظور نرمال کردن آن استفاده شد. به منظور مقایسه میانگین بین گروه‌ها از آزمون Independent sample T-test و برای بررسی رابطه بین متغیرهای کمی در گروه‌ها از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. اختلاف معنی دار بودن در سطح $\alpha = 0/05$ بررسی شد.

یافته‌ها

میانگین نمایه توده بدنی، سطح سرمی گلوکز و هورمون‌های کمرین و انسولین و میزان مقاومت به انسولین بین گروه شاهد و

جدول- ۱: مشخصات بیوشیمیایی و آنروپومتریک گروه بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و گروه شاهد

| گروه شاخص | بیماران مبتلا به PCOS (n=۴۵) | شاهد (n=۴۵) |
|--------------------------------|------------------------------|-------------|
| BMI (kg/m^2) | ۲۶/۸±۴/۳ | ۲۵/۷±۴/۱ |
| کمرین (pg/dl) | ۶۵۷/۵±۲۷۳/۳ | ۴۷۴±۲۹۵/۱ |
| انسولین (mU/L) | ۱۰/۸±۵/۲ | ۷/۶±۴/۴ |
| گلوکز (mg/dL) | ۱۰۴/۱±۱۳/۴ | ۱۰۰/۳±۹/۳ |
| HOMA-IR | ۲/۸±۱/۳ | ۱/۹±۱/۱ |

BMI: Body Mass Index

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance

جدول- ۲: مقدار همبستگی پیرسون میان هورمون کمرین با نمایه توده بدنی، گلوکز، لگاریتم انسولین و شاخص مقاومت به انسولین در گروه بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و گروه شاهد

| گروه شاخص | شاهد ۴۵ نفر | | مورد ۴۵ نفر | |
|--------------------------------|-------------|------|-------------|------|
| | r | p | r | p |
| BMI (kg/m^2) | ۰/۲۲ | ۰/۱۳ | ۰/۰۰۴ | ۰/۹۸ |
| گلوکز (mg/dl) | -۰/۱۱ | ۰/۴۵ | ۰/۱ | ۰/۵ |
| لگاریتم انسولین (mU/L) | ۰/۰۷ | ۰/۶۴ | ۰/۰۹ | ۰/۵۴ |
| HOMA-IR | ۰/۰۴ | ۰/۷۷ | ۰/۱۳ | ۰/۳۸ |

در آزمون همبستگی سطح معنی داری $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance

وجود زنده می‌شود. هم‌چنین در این مطالعه مشخص گردید که همبستگی مثبت چشم‌گیری میان کمترین خون و کمترین موجود در بافت چربی زیر پوستی و شکمی با BMI، WHR (Waist to Hip Ratio)، گلوکز، انسولین، HOMA-IR و تری‌گلیسرید خون وجود دارد.^{۱۷}

Ernst تحقیقات مشابهی در همین راستا انجام داد که مشاهده کرد سطح کمترین خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و چاقی افزایش می‌یابد و در نمونه‌های کشت‌شده بافت چربی در شرایط آزمایشگاهی انسولین به‌صورت وابسته به دوز و وابسته به زمان باعث افزایش ترشح کمترین از بافت چربی می‌شود. هم‌چنین همبستگی مثبتی میان سطح کمترین سرم خون با لپتین، رزیستین، پروتیین واکنش‌دهنده C (CRP)، TNF- α و IL-6 وجود داشت.^{۱۷}

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح سرمی کمترین در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نسبت به گروه شاهد بیش‌تر است ($P < 0.05$). هم‌چنین در این مطالعه اختلاف معنی‌داری میان میزان مقاومت به انسولین در افراد مورد و گروه شاهد مشاهده شد.

سپاسگزار: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی ارتباط سطح کمترین هورمون بافت چربی با سندروم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)" در مقطع کارشناسی ارشد در سال ۱۳۹۰ می‌باشد که با حمایت پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اجرا شده است.

References

1. Amer SAK. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management of related infertility. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2009;19(10):263-70.
2. Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. *Atherosclerosis* 2006;185(2):227-39.
3. Fantuzzi G.A. Review's articles: Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Allergy Clin Immunol*. 2005;115:911-919.
4. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004;30(1):13-9.
5. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev* 2006;27(7):762-78.
6. Teede HJ, Hutchison SK, Zoungas S. The management of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18(7):273-9.
7. Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(11):660-7.
8. Roh SG, Song SH, Choi KC, Katoh K, Wittamer V, Parmentier M, et al. Chemerin: a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;362(4):1013-8.
9. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007;148(10):4687-94.
10. Vermi W, Riboldi E, Wittamer V, Gentili F, Luini W, Marrelli S, et al. Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin. *J Exp Med* 2005;201(4):509-15.
11. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Filarsky M, Bauer S, Wiest R, et al. Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(3):342-8.
12. Tan BK, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Kaur J, Heutling D, et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes* 2009;58(9):1971-7.
13. Parlee SD, Ernst MC, Muruganandan S, Sinal CJ, Goralski KB. Serum chemerin levels vary with time of day and are modified by obesity and tumor necrosis factor- α . *Endocrinology* 2010;151(6):2590-602.
14. Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(11):660-7.
15. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston, MA: Blackwell Scientific; 1992. p. 377-84.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
17. Sell H, Laurencikienė J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horriggs A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes* 2009;58(12):2731-40.

The association between serum chemerin concentration and polycystic ovarian syndrome

Abstract

Received: December 13, 2011 Accepted: May 06, 2012

Sepideh Haghighi M.Sc.¹
Parichehre Yaghmaei Ph.D.¹
Fatemeh Hashemi M.Sc.¹
Naghme Saadati M.Sc.¹
Fahimeh Ramezani Tehrani M.D.²
Mehdi Hedayati Ph.D.^{3*}

1- Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2- Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Chamran Highway, Velenjak St., Yaman St., Parvaneh St., No. 24, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-22432500
E-mail: hedayati@endocrine.ac.ir

Background: Adipokines are proteins which are secreted from the adipose tissue. These groups of proteins are involved in the control of metabolism. Chemerin is one of these adipokines with different proposed biological roles. Serum levels of chemerin have been associated with increased body mass index, insulin resistance, metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular diseases. The aim of this study was to assess the association between serum chemerin concentrations and polycystic ovarian syndrome.

Methods: This case-control study was performed in Taleghani Hospital in Tehran, Iran during 2011. On 45 patients with polycystic ovarian syndrome and 45 normal individuals as the control group. The participants were selected by easy given sampling method. Body mass index, fasting chemerin and serum insulin concentrations were measured by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. Fasting serum glucose was measured by the enzyme-calorimetric method and insulin resistance index (HOMA-IR) was measured by the calculation of relevant equation. Data was analyzed using independent t-test and Pearson's correlation coefficient by SPSS version 18.

Results: Serum chemerin, insulin, and glucose concentrations were significantly higher in patients with polycystic ovarian syndrome than the control group. There was no significant correlation between body mass index, serum levels of insulin, glucose, HOMA-IR, or chemerin in cases and controls.

Conclusion: This study showed that serum chemerin levels increase in polycystic ovarian syndrome. The findings also suggest that changes in chemerin serum levels could be considered as a criterion for polycystic ovarian syndrome.

Keywords: BMI, chemerin, HOMA-IR, insulin, obesity, polycystic ovarian syndrome.