

# ارتباط الأشكال المتعددة لمورث مستقبل الإستروجين من نوع ألفا مع الكثافة المعدنية للعظم في السيدات السعوديات بعد انقطاع الطمث

حصه بنت عوض علي الشريف

إشراف

د.سوسن بنت عمر خوجة

## مستخلص

يلعب هرمون الاستروجين ومستقبلاته من نوع ألفا دور مركزي في العمليات الايضية للعظم. خاصة أن نقص هرمون الاستروجين هو عامل رئيسي يؤدي لفقدان العظم بعد انقطاع الطمث. وقد ذكر أن الأشكال المتعددة للجين  $ER\alpha$  التي تحددها أنزيمات القطع  $PvuII$  و  $(C\leftarrow T)$  و  $(G\leftarrow A)$   $XbaI$  مرتبطة مع الكثافة المعدنية للعظم (BMD) الذي يعتبر من القياسات الرئيسية لتشخيص هشاشة في السيدات بعد انقطاع الطمث. في هذه الدراسة اختبرنا العلاقة ما بين الأشكال المتعددة في منطقة الإنترون الأول من جين مستقبل الاستروجين من نوع ألفا ( $ER\alpha$ ) مع الكثافة المعدنية للعظم (BMD) في 80 سيدة سعودية منقطع لديهن الطمث تتراوح أعمارهن ما بين 46-88 سنة (متوسط العمر;  $59.82 \pm$  8.24 سنة) يعيشن في مدينة جدة، المملكة العربية السعودية. لقد تم استثناء السيدات اللاتي أجرين عملية استئصال المبيض أو الرحم أو اللاتي استخدمن علاج بديل الاستروجين. تم التقسيم على أساس قيمة الكثافة المعدنية للعظم (T-score) وفقا لتعريف منظمة الصحة العالمية والتي يتم قياسها بواسطة الأشعة السينية (DXA) في منطقتين: أسفل العمود الفقري القطني (LS) و عنق الفخذ (FN). في أسفل العمود الفقري وجد أن 30 سيدة تعاني من هشاشة العظم، 21 انخفاض في كثافة العظم و 29 سيدة سليمة. أما في منطقة أعلى عنق عظمة الفخذ 11 سيدة لديهن هشاشة العظام، 34 حالة انخفاض بكتلة العظام وفي حين 35 حالة سليمة. حُدد النوع الوراثي للجين لجميع العينات عن طريق تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) والتي يتبعها أنزيمات القص. تكرار الاليلات و الأنواع الجيني للأشكال المتعددة للجين مشابه لما وجد في شعوب أخرى. لا يوجد ارتباط معنوي بين قيم الكثافة المعدنية للعظم والأنواع الجينية ل  $PvuII$  و  $XbaI$ . على الرغم من ذلك، فإن النمط الجيني XX في مجموعتي هشاشة و انخفاض كثافة العظام يشكل نسبيًا خطراً أعلى في فقدان العظم من النمط الجيني xx في منطقة العمود الفقري (نسبة الأرجحية = OR = 1.9 و 1.3 على التوالي)، وفي منطقة عنق الفخذ (OR = 2.2 و 2.9 على التوالي). عند الربط بين الأشكال المتعددة نتج ستة أنواع جينية: PPXX %13.75، PpXX %1.25، PPXx %3.75، PpXx %43.75، PpXX %57.5 و ppXX %3.75. وأظهر تحليل ربط اختلال التوازن (LD) بين الأشكال المتعددة  $PvuII$  و  $XbaI$  علاقة قوية بينهما. ووجد أن التركيب الوراثي PPXx يرتبط ارتباطاً معنوياً مع ارتفاع الكثافة المعدنية للعظم ( $0.09 \pm 0.99$ ) في منطقة عنق الفخذ مقارنة مع PPXX ( $0.13 \pm 0.78$ ) و ppXX ( $0.11 \pm 0.81$ ) = P، 0.01) من الانماط الوراثية الأخرى. نستنتج أن النوع الجيني للأشكال المتعددة لجين مستقبل الاستروجين من نوع ألفا منفردا ليس لها تأثير رئيسي على الكثافة المعدنية للعظم، ولكن قد يترافق النمط الفردي للجين مع الكثافة المعدنية للعظم في منطقة أعلى عنق الفخذ في السيدات السعوديات بعد انقطاع الطمث.

# Association of Estrogen Receptor Alpha Gene Polymorphisms with Bone Mineral Density in Postmenopausal Saudi Women

Hessa Awad Ali Al-Sharif  
Supervised by  
Dr. Sawsan Omer Khojah

## Abstract

Estrogen and *estrogen receptor alpha (ERα)* play a central role in bone metabolism. Specifically, estrogen deficiency is a major pathogenetic factor in bone loss after menopause. Polymorphisms in the *ERα* gene as defined by the restriction endonucleases *PvuII* (T/C) and *XbaI* (A/G) are reported to be associated with bone mineral density (BMD), which is considered the major determinant of osteoporosis in postmenopausal women. In this study we tested the association between the polymorphisms in the first intron of the *ERα* gene with BMD in 80 postmenopausal Saudi women aged 46–88 years (average age,  $59.82 \pm 8.24$  years) living in Jeddah, Saudi Arabia. We excluded women with oophorectomy or hysterectomy or using estrogen replacement therapy. All subjects were classified according to the world health organization (WHO) definitions on the basis of the BMD T-score values as measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) at two sites, the lumbar spine (LS) and femoral neck (FN). At the LS, 30 postmenopausal women had osteoporosis, 21 had osteopenia and 29 had normal bone density. At the FN, 11 had osteoporosis, 34 had osteopenia and 35 had normal bone density. Genotypes were determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis. The frequencies of the *ERα* genotypes for *PvuII* and *XbaI* polymorphisms were similar to the previously reported genotype frequencies in Caucasian and Asian populations. There were no statistically significant relationships between the BMD values ( $\text{g/cm}^2$  or T-score) and the *PvuII* and *XbaI* genotypes. In the case-control, there were no significant differences in terms of frequencies of alleles and genotypes between all groups at either site. However, in the osteopenia and osteoporosis groups, the XX genotype was associated with a higher risk of bone loss than the xx genotype at the LS (odds ratio (OR)= 1.9 and 1.3, respectively) and at the FN (OR= 2.2 and 2.6, respectively). When we combined the two polymorphisms, only six genotypes were detected: 13.75% PPXX, 1.25% PpXX, 3.75% PPXx, 43.75% PpXx, 3.75% Ppxx and 33.75% ppxx. Linkage disequilibrium (LD) analysis between the *PvuII* and *XbaI* polymorphisms showed a strong association ( $\Delta = 0.91$ ,  $P < 0.01$ ). The PPXx genotype was significantly associated with higher FN-BMD ( $0.99 \pm 0.09$ ) compared to the PPXX ( $0.78 \pm 0.13$ ,  $P = 0.02$ ) and ppxx ( $0.81 \pm 0.11$ ,  $P = 0.01$ ) genotypes. In conclusion, we found that *ERα* gene individually polymorphisms had no major effect on BMD, but *ERα* haplotypes may be associated with BMD at the FN site in postmenopausal Saudi women.