مجله دیابت و لیپید ایران. زمستان ۱۳۸۵؛ دوره ۶ (شماره ۲):۱۸۸-۱۸۳

بررسی ارتباط سطح سرمی آدیپونکتین با درصد توده چربی بدن و میزان حساسیت به انسولین در مردان دارای اضافه وزن

لادن گیاهی*[۱،۲]، ابوالقاسم جزایری[۱]، عباس رحیمی[۱]، مظاهر رحمانی[۲]، باقر لاریجانی[۲]

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 15:51 IRST on Sunday January 21st 2018

چکیده

مقدمه: نقش آدیپونکتین در تنظیم متابولیسم گلوکز، مقاومت به انسولین و اختلالات مرتبط با چاقی مورد توجه قرار گرفته است. مطالعه حاضر به منظور تعیین سطح سرمی آدیپونکتین و ارتباط آن با درصد توده چربی بدن و حساسیت به انسولین در مردان دارای اضافه وزن دیابتی و غیر دیابتی انجام شده است.

روش‌ها: مطالعه بر روی مردان دارای اضافه وزن دیابتی نوع ۲ (۲۰ نفر) و غیر دیابتی (۲۰ نفر) انجام شد. سطح سرمی آدیپونکتین به روش ELIZA ، FBS به روش گلوکز اکسیداز و انسولین ناشتا به روش Immunoreactive اندازه‌گیری شدند. درصد توده چربی بر اساس امپدانس بیوالکتریک تعیین شد. حساسیت به انسولین نیز بر اساس فرمول QUICKI محاسبه شد.

یافته‌ها: با وجود یکسان بودن تقریبی BMI در هر دو گروه، میانگین درصد توده چربی در گروه دیابتی(۲/۸۷ ±۲۶/۵۵٪)بدون وابستگی به سن به طور معناداری بالاتر از گروه غیر دیابتی (۲/۶۴±۲۲/۹۳ ٪) بود (P<۰/۰۵). میانگین آدیپونکتین در گروه دیابتی (۳/۵۳±۷/۷۷ µg /ml) کمتر از گروه غیر دیابتی(۰/۰۳ ±۸/۱۳ µg /ml) بود، گرچه این اختلاف از نظر آماری معنا دار نبود. بین آدیپونکتین و درصد توده چربی ارتباط معکوسی مشاهده شد که از نظر آماری معنا دار نبود. از طرف دیگر ارتباط مستقیمی بین آدیپونکتین و حساسیت به انسولین در گروه غیر دیابتی مشاهده شد(r=+۰/۵ ؛ P=۰/۰۴).

نتیجه‌گیری: پایین بودن سطح آدیپونکتین در مردان دارای اضافه وزن دیابتی در مقایسه با مردان مشابه غیر دیابتی، به علاوه ارتباط مثبت آدیپونکتین با حساسیت به انسولین نشان دهنده اثر کاهش سطح این هورمون در موارد مقاومت به انسولین و دیابت در مردان ایرانی دارای اضافه وزن است.

واژگان کلیدی: آدیپونکتین، حساسیت به انسولین، توده چربی بدن، اضافه وزن

۱- دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* ***نشانی:*** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم؛ تلفن: ۸۸۰۲۶۹۰۲؛ نمابر: ۸۸۰۲۹۳۹۹؛ پست الکترونیک: lgiahi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۱/۱۵

تاریخ پذیرش: ۸۵/۱۲/۲۵

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 15:51 IRST on Sunday January 21st 2018

مقدمه

آدیپونکتین، سیتوکین مترشحه از بافت چربی سفید با ۲۴۴ اسیدآمینه است که در سال ۱۹۹۶ کشف شد[۱]. غلظت این هورمون در خون نسبتا بالاست (۳-۵۰ µg /ml) و در حقیقت ۰/۰۱ درصد از کل پروتئین‌های سرم را تشکیل می دهد[۲]. با آنکه آدیپونکتین منحصرا توسط سلول‌های بافت چربی سفید ترشح می شود، اما برخلاف اکثر آدیپوکین‌ها به دنبال افزایش وزن و در موارد چاقی ، بیانِ ژن این هورمون در بافت چربی سفید و همچنین غلظت سرمی آن کاهش می یابد. نقش محوری آدیپونکتین در ارتباط با عوامل خطر مرتبط با سندرم متابولیک درکنار اثرات ضد التهابی آن مورد توجه قرار گرفته است . نتایج برخی تحقیقات نشان داده اند که کاهش غلظت آدیپونکتین با ایجاد مقاومت به انسولین، هیپرانسولینمی و هیپرگلیسمی مرتبط است [۳،۴]. به علاوه مطالعات انجام شده بر روی نژادهای مختلف نیز افزایش سطح آدیپونکتین را به دنبال کاهش وزن و بهبود مقاومت به انسولین گزارش کرده اند[۵،۶].

بر اساس یافته های موجود، چنین به نظر می رسد که کاهش سطح آدیپونکتین می تواند عامل مهمی در ایجاد چاقی و اختلالات التهابی مرتبط با آن از جمله حساسیت به انسولین و دیابت نوع ۲ باشد [۹-۷].

تا کنون در ایران مطالعات معدودی در ارتباط با آدیپونکتین و ارتباط آن با حساسیت به انسولین و شاخصهای التهابی انجام شده است، در این مطالعه سطح آدیپونکتین و ارتباط آن با حساسیت به انسولین در مردان ایرانی دارای اضافه وزن در دو گروه دیابتی نوع دو و غیر دیابتی مورد بررسی قرار گرفته است.

روش‌ها

برای انجام این مطالعه، ۴۰ مرد دارای اضافه وزن (BMI‡ =۲۵-۳۰kg/m^2)، در دوگروه دیابتی نوع دو (۲۰ نفر) و غیر دیابتی(۲۰ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند. افراد دیابتی از میان بیماران مراجعه کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، در سال ۸۴ انتخاب شدند. مردان سالم دارای اضافه وزن نیز طی فراخوان عمومی در پاییز ۸۴ در صورت دارا بودن شرایط ورود به مطالعه از جامعه سالم انتخاب شدند. عدم استفاده از انسولین، تیازولیدون‌ها (در مورد گروه دیابتی) و هورمون‌های آندروژن، عدم سابقه بیماری قلبی و سکته از شرایط ورود به مطالعه بودند. جهت بررسی های آنتروپومتری، قد توسط قد سنج سکا (ساخت آلمان) با دقت ۰/۱ سانتی متر، بدون کفش و وزن توسط ترازوی سکا (ساخت آلمان) با دقت ۱۰۰ گرم با لباس سبک و بدون کفش اندازه‌گیری شدند. درصد توده چربی بدن و توده بدون چربی بدن بر مبنای امپدانس بیوالکتریک توسط دستگاه body stat 1500 (ساخت بریتانیا) پس از آن که فرد به مدت دو دقیقه به پشت دراز می کشید اندازه گرفته شدند.

نمونه خون ناشتا بیماران در حالت نشسته جهت بررسی در آزمایشگاه هورمون مرکز تحقیقات غدد بیمارستان شریعتی گرفته شد. سرم‌ها بلافاصله پس از خونگیری جدا شده و تا زمان انجام آزمون‌ها در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. میزان قند خون ناشتا(FBS) به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (کیت پارس آزمون، تهران، ایران) و توسط دستگاه اتوآنالایزر هیتاچی۹۰۲ (آلمان)اندازه گیری شد. اندازه گیری میزان انسولین ناشتا به روش immune reactive assay (کیت immunotech، کاوشیار، تهران، ایران) و توسط دستگاه گاما کانتر(Wallac 470،فنلاند) انجام شد. درصد حساسیت به انسولین نیز توسط اندکس کمی حساسیت به انسولین محاسبه گردید. (۱۰) QUICKI* =(۱ / لگاریتم انسولین ناشتا (mU/ml)+ لگاریتم قند ناشتا (mg/dL)

سطح سرمی آدیپونکتین به روش الیزا از نوع ساندویچی رقابتی (کیت آدیپوژن، کشور کره)اندازه گیری شد.

انجام این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تهران تایید شد. قبل ازآغاز مطالعه نیز رضایت نامه کتبی از بیماران جهت شرکت در مطالعه اخذ شد.

‡ Body Mass Index

* Quantitative Insulin- Sensitivity Check Index

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 15:51 IRST on Sunday January 21st 2018

بعد از جمع آوری اطلاعات و تشکیل بانک اطلاعاتی، داده ها با استفاده از نرم افزارSPSS ویرایش ۱۱/۵ آنالیز شدند. جهت بررسی آماری از آزمون t مستقل برای مقایسه میانگین متغیرها بین دو گروه دیابتی و غیر دیابتی استفاده شد. ارتباط بین متغیرها نیز توسط Bivariate Correlationتعیین شدند. از رگرسیون چند متغیره نیز برای تعیین اثر توام گروه، سن، درصد توده چربی و QUICKI بر میانگین سطح آدیپونکتین استفاده شد. تمام نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش گردید. اختلاف آماری به میزان P<۰/۰ ۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سن، مشخصات آنتروپومتری و سطوح سرمی شاخص‌های اندازه گیری شده در دو گروه دیابتی و غیر دیابتی در جدول ۱ نشان داده شده اند. طول مدت ابتلا به دیابت در گروه دیابتی بطور متوسط ۱۱ سال بود. همان گونه که پیداست مقایسه میانگین سن و BMI در دو گروه اختلاف معنا داری را نشان نمی دهد. باوجود یکسان بودن تقریبی BMI در دو گروه، میانگین درصد توده چربی در گروه دیابتی(۲/۸۷ ±۲۶/۵۵ ٪) بدون وابستگی به سن به طور معناداری بالاتر از گروه غیر دیابتی (۲/۶۴±۲۲/۹۳ ٪) بود؛(P<۰/۰۵) (جدول ۱). سطح سرمی آدیپونکتین گرچه در گروه دیابتی (۳/۵۳ µg /ml±۷/۷۷)کمتر از گروه غیر دیابتی(۰/۰۳ µg /ml±۸/۱۳) بود، اما این اختلاف از نظر آماری معنا دار نبود.

ارتباط آدیپونکتین با هر یک از متغیرهای مستقل (درصد توده چربی، BMI و حساسیت به انسولین) در جدول ۲ نشان داده شده است. آدیپونکتین ارتباط معکوسی با درصد توده چربی و BMI در هر دو گروه داشت، البته این ارتباط از نظر آماری معنادار نبود. ارتباط مستقیم بین سطح سرمی آدیپونکتین و حساسیت به انسولین فقط در گروه غیر دیابتی از نظر آماری معنادار بود(P=۰/۰۴؛ r=۰/۵).

ضریب رگرسیون استاندارد حساسیت به انسولین بعد از تطابق بر حسب گروه مورد مطالعه (دیابتی و غیر دیابتی)، سن و درصد توده چربی معادل ۰/۳۶؛ (۶۶/۵۱ – ۴/۸۸–) ۹۵ % CI، بود (جدول ۳).

جدول ۱- میانگین سن، BMI، درصد توده چربی بدن، FBS، انسولین ناشتا و QUICKI در دو گروه دیابتی و غیر دیابتی

متغیر	دیابتی n=۲۰	*غیر دیابتی* n=۲۰
‡سن (سال)	۴۷/۵۵±۸/۴۴	۳۵/۹۵±۶/۴۳
‡ شاخص توده بدنی(kg/m^2)	۲۷/۶۵±۱/۶۹	۲۷/۷۸±۱/۲۸
† توده چربی (درصد)	۲۶/۵۵±۲/۸۷	۲۲/۹۳±۲/۶۴
† توده بدون چربی(درصد)	۷۳/۴۵±۲/۸۸	۷۷/۰۱±۲/۶۸
† قند خون ناشتا(mg/ml)	۱۹۲/۳۵±۵۶/۰۱	۹۶/۵۰±۱۵/۵۹
‡ انسولین ناشتا(µIU/ ml)	۰/۳۵±۰/۲۷	۰/۲۸±۰/۱۲
QUICKI†	۰/۳۱±۰/۰۲	۰/۳۶±۰/۰۳

* مقادیر ±، نشانگر میانگین ± انحراف معیار هستند.

† در مقایسه میان گروه دیابتی و غیر دیابتی، مقادیر P از نظر آماری معنا دارند (p< ۰/۰۵).

‡ در مقایسه میان گروه دیابتی و غیر دیابتی، مقادیر P از نظر آماری معنا دار نبودند (p >۰/۰۵). آزمون مورد استفاده t- test مستقل

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 15:51 IRST on Sunday January 21st 2018

جدول ۲- ارتباط بین آدیپونکتین و متغیر های مستقل(BMI، درصد توده چربی بدن، FBS، انسولین ناشتا) در دو گروه دیابتی و غیر دیابتی

متغیر مستقل	*غیر دیابتی* n=۲۰	دیابتی n=۲۰
	r	r
شاخص توده بدنی (kg/m^2)	‡-۰/۲۶	‡ -۰/۱۶
درصد توده چربی	‡-۰/۰۱	‡ -۰/۳۳
قند خون ناشتا (mg/ml)	‡-۰/۲۴	‡+۰/۱۲
انسولین ناشتا (µIU/ ml)	‡-۰/۳۵	‡-۰/۱۳
QUICKI	†۰/۴۶	‡+۰/۰۹

آزمون Bivariate correlation برای تعیین ارتباط بین آدیپونکتین و متغیرهای مستقل فوق استفاده شد.

* مقادیر ±، نشانگر میانگین ± انحراف معیار هستند.

† در مقایسه میان گروه دیابتی و غیر دیابتی، مقادیر P از نظر آماری معنا دارند (p<۰/۰۵) .

‡ در مقایسه میان گروه دیابتی و غیر دیابتی، مقادیر P از نظر آماری معنا دار نبودند (P >۰/۰۵).

جدول ۳- آنالیز رگرسیون چند متغیره : ارتباط میان سطح سرمی آدیپونکتین پلاسما با حساسیت به انسولین تعدیل شده بر اساس گروه، سن و درصد توده چربی

متغیر تعیین کننده	ضریب رگرسیون(b) استاندارد	Sig.	CI % ۹۵	
			دامنه پایین	دامنه بالا
‡گروه	-۰/۰۴	۰/۸۵	-۲/۹	۲/۴
†سن	۰/۴۲	۰/۰٤	۰/۰۰	۰/۲۵
‡درصد توده چربی	۰/۲۴	۰/۱۲	-۰/۵۴	۰/۱۲
‡QUICKI	۰/۳۶	۰/۰۹	-۴/۸۸	۶۶/۵۱
Constant		۰/۷٦	-۱۹/۳۰	۱۵/۲۰

† از نظر آماری معنا دارند (P< ۰/۰۵). ‡ از نظر آماری معنا دار نبودند (P >۰/۰۵)

بحث

بر اساس نتایج بدست آمده سطح سرمی آدیپونکتین در افراد دیابتی پایین تر از افراد غیر دیابتی بود ولی احتمالا به علت پایین بودن حجم نمونه این اختلاف از نظر آماری معنا دار نبود. این یافته با نتایج بدست آمده از مطالعات انجام شده بر روی سایر گروه‌های نژادی از جمله، سرخپوستان آمریکایی[۱۱] ، سرخپوستان آسیایی[۱۲] و ژاپنی‌ها[۱۳] که سطح پایین تر آدیپونکتین را در مبتلایان به دیابت نوع ۲ نشان داده بودند، منطبق است.

ارتباط معکوس بین آدیپونکتین با BMI و درصد توده چربی بدن، احتمالا به علت محدود بودن دامنه BMI و نیز تعداد افراد مورد مطالعه، از نظر آماری معنا دار نشد. بسیاری از مطالعات کلینیکی، اپیدمیولوژی و مطالعات حیوانی ارتباط کاهش سطح آدیپونکتین را با افزایش وزن و

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 15:51 IRST on Sunday January 21st 2018

افزایش درصد تـوده چربـی نـشان داده انـد[۱۷-۱۴]. ایـن ویژگی آدیپونکتین کاملا متضاد با سایر پروتینهای مترشـحه از بافت چربی از جمله لپتین، IL-6 و TNF-α است.

بـر اسـاس نتـایج بدسـت آمـده از آنـالیز رگرسـیون هـر ۰/۰۱افزایش در QUICKI با ۰/۳ µg /ml افزایش در سطح آدیپونکتین همراه است که این ارتبـاط بطـور حاشـیه ای از نظر آماری معنادار است (P=۰/۰۸). ارتباط مثبـت مـشاهده شده بین آدیپـونکتین و QUICKI در ایـن مطالعـه، تاییـد کننده ارتباط قوی بین سطح پایین آدیپونکتین با مقاومت به انـسولین اسـت کـه در مطالعـات قبلـی نـشان داده شـده انـد(۱۶،۱۳). همچنـین مطالعـات حیـوانی کـاهش شـدید حساسیت به انسولین را در موش‌های فاقد ژن آدیپـونکتین گزارش کرده اند[۱۹،۱۸]. بنابراین کاهش سطح آدیپونکتین که حتی بدون وابستگی به تـوده چربـی بـدن، بـا افـزایش نسبی خطر ابتلا به دیابت و یـا بیمـاری‌هـای قلبـی همـراه است، می تواند بیانگر نقش مستقیم آدیپونکتین در پاتوژنز این بیماریها باشد[۲۰].

شاید بتوان این یافته هـا را بـا اثـر آدیپـونکتین بـر فعالیـت تیـروزین کینـازی گیرنـده انـسولین و یـا فـسفریلاسیون تیروزین سوبسترا-۱ گیرنده انسولین و اثر متقابل انـسولین در تنظیم مهـاری آدیپـونکتین کـه در مطالعـات حیـوانی و انسانی نشان داده شده است [۲۱]، توجیه نمود. نتـایج ایـن مطالعه نیز ارتباط معکوسی بین سطح آدیپونکتین و انسولین ناشتا نشان دادند.از طرف دیگر مطالعـات تجربـی بـر روی موش، نشان داده اند کـه آدیپـونکتین تـسهیل کننـده عمـل انسولین است و از طریق کاهش تولید گلوکز کبـدی بافـت چربی را با متابولیسم کل گلوکز در بـدن مـرتبط مـی کنـد.

بعلاوه آدیپونکتین می تواند با تحریک اکسیداسیون چربـی و کاهش تری گلیسرید پلاسما در بهبود متابولیـسم گلـوکز موثر باشد[۲۲].

البته با توجه به محدودیت نوع مطالعه ، نمی توان بر اساس یافته های بدسـت آمـده رابطـه علیتـی بـین آدیپـونکتین و شرایط التهابی مرتبط با چاقی از جمله دیابت نـوع ۲ ادعـا نمود. در حال حاضر برخی از محققین معتقدند که کـاهش سطح آدیپونکتین می تواند نقش پیش بینی کننـده در بـروز این اختلالات داشته باشد[۲۰،۲۳، ۲۴].

هرچند، یافته های حاضر مؤید یافته های گذشته مبنـی بـر نقش آدیپونکتین به عنوان یکی از عوامل متابولیک مـوثر در مقاومت به انسولین هستند، ولی بـا انجـام مطالعـات آینـده نگر می توان به فهم بهتری نسبت به نقش پیش بینی کننـده آدیپونکتین در ایجاد دیابت و بیمـاری‌هـای تحـت-التهـابی مرتبط دست یافت.همچنـین در صـورت انجـام مطالعـه بـا حجم نمونه بالاتر می توان یافته هـا را بـا قـدرت بـالاتری تایید نمود.

بنابراین انجام مطالعات آینده نگرو بـا حجـم نمونـه بـالاتر جهت برررسی تغییرات سطح آدیپـونکتین و ارتبـاط آن بـا سایر عوامل مرتبط با حـساسیت بـه انـسولین و متابولیـسم گلوکز در افراد دارای اضـافه وزن و چـاق کـه در معـرض خطر ابتلا به دیابت قرار دارند، توصیه می شود. نویسندگان مقاله پیشنهاد می نمایند که با هدف قـرار دادن آدیپـونکتین شاید بتوان به راهکارهای درمـانی نـوینی بـرای بیمـاران و افراد در معرض خطر مقاومت به انسولین و دیابـت نـوع ۲ دست یافت.

مآخذ

1. Maeda K., Okubo K., Shimomura I. Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. CDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, APM 1(Adipose most gene transcript 1. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;221: 286-289.
2. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*.1995; 270: 26746-26749.
3. Trujillo ME & Scherer PE.. Adiponectin - journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med*. 2005; 257: 167–175.
4. Koerner J, Kratzsch W. Adipocytokines: leptin—the classical, resistin—the controversical, adiponectin—the promising, and more to come. Best Practice & Research. J Clin Endocrinal Metab. 2005; 19(4): 525-546 A.
5. Hu E., Liang P., Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*. 1996; 271: 10697–10703.

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 15:51 IRST on Sunday January 21st 2018

6. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ, Corominola H, Johnson D, Hammond CD, et al.. Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int J Exp Diabetes Res* 2000;1: 81-88.
7. Haluzik M, Parizkova J, Haluzik MM. Adiponectin and its role in the obesity induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res*. 2004; 53: 123-129.
8. Matsubara M, Katyose S, Maruoka S. Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic women with elevated homeostasis model assessment ratios. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 343-350.
9. Nadler ST, Stoehr JP, Schueller KL, Tanmoto G, Yandell BS, Attie AD.. The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci US*A 2001; 97: 11371-11376.
10. Hrebicek J., Janout V., Malincikova J., Horakova D., Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):144-7.
11. Lindsay RS., Funahashi T., Hanson RL., Matsuzawa Y., Tanaka S., Tataranni PA., Knowler WC., Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002; 360(9326):57-8.
12. Snehalatha C., Mukesh B., Simon M., Viswanathan V., et al. Plasma Adiponectin Is an Independent Predictor of Type 2 Diabetes in Asian Indians . *Diabetes Care*. 2003; 26: 3226-3229.
13. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., Hotta, K., Matsuzawa, Y. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J of Clin Endocrino & Metab*. 2001; 86(5): 1930-1935.
14. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Terauchi Y., Kubota N. Hara K., Mori Y., et al.. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature Medicine*. 2001;7: 941 – 946.
15. Matsubara, M., Maruoka, S., Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women *Eur J Endocrinol*. 2002; 147(2): 173-180
16. Yamamoto Y., Hirose H., Satto I., Tomita M.,. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clinical Science*. 2002; 103: 137–142.
17. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79–83.
18. Ma K, Cabrero A, Saha PK, Kojima H, Li L, Chang BH, Paul A, Chan L. Increased β-oxidation but no insulin resistance or glucose intolerance in mice lacking adiponectin. *J Biol Chem* 200; 2277: 34658- 34661.
19. Kubota N., Terauchi Y., Yamauchi T., Kubota T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol. Chem* 2002; 277(29): 25863-25866.
20. Berg A.H, Combs T.P, Du X, Brownlee M& Scherer P.E.The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature medicinie*. .2001; 7 :947-953.
21. Vettor, R., Millan ,G., Rossato,M & Federspil,G. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl. 2): 3–10.
22. Spranger J., Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003; 361 (9353): 226-8.
23. Nedvidkova A., Smitka k., Kopsky V., Hainer V.. Adiponectin, an adipocyte- derived protein. *Physiological research*. 2005; 54 (2): 133-140.
24. Tschritter O., Fritche A., Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S. et al., Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003;. 52: 239-243.