مجله دیابت و لیپید ایران. مرداد- شهریور ۱۳۹۰؛ دوره ۱۰ (شماره ۶) ۶۱۳-۶۰۸

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 9:17 IRDT on Monday May 21st 2018

بررسی ارتباط دو پلی مورفیسم ژن آدیپونکتین (G/A ۱۱۳۹۱-) (T/G ۴۵+) با دور کمر و دیابت نوع ۲ در یک جمعیت ایرانی

یلدا رومی[۱]، مهسا محمد آملی[۱]، شیرین حسنی رنجبر[۱*]، پریسا بالایی[۱]، محمدعلی سجادی[۱]، باقر لاریجانی[۱]

چکیده

مقدمه: آدیپونکتین، یک پروتئین مترشحه از بافت چربی است که طبق مطالعات متعددی که پیش از این انجام شده است سطوح پلاسمایی آن با پارامترهای مختلف سندرم متابولیک در ارتباط است. به نظر می‌رسد این اثر، نتیجه بر هم کنش ژنتیک (پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در ژن آدیپونکتین) با عوامل محیطی (چاقی) باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی احتمال همراهی دوپلی‌مورفیسم تک نو کلئوتیدی ژن آدیپونکتین در موقعیت‌های ۴۵+ و ۱۱۳۹۱- با افزایش دور کمر و دیابت شیرین نوع دو در یک جمعیت ایرانی انجام شده است.

روش‌ها: این مطالعه به روش مورد- شاهدی با انتخاب ۲۴۳ بیمار دیابتی به عنوان گروه مورد و ۱۷۳ فرد سالم به عنوان گروه شاهد انجام شده است. پس از استخراج DNA، تعیین ژنوتیپ به روش PCR-RFLP انجام شد.

یافته‌ها: ما همراهی معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم ۴۵G/T+ ژن آدیپونکتین با دور کمر مشاهده نکردیم. در افراد دیابتی بالای ۴۰ سال همراهی معنی‌داری بین افزایش دور کمر با پلی‌مورفیسم G/A ۱۱۳۹۱- ژن آدیپونکتین مشاهده شد (P=۰/۰۲۴).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد نقش پلی‌مورفیسم T/G ۴۵+ در ایجاد دیابت نوع ۲ غیر وابسته به چاقی شکمی باشد و نقش پلی‌مورفیسم G/A ۱۱۳۹۱- در ایجاد دیابت نوع ۲ در سن بالای ۴۰ سال وابسته به چاقی شکمی (دور کمر۹۰<) است.

واژگان کلیدی: آدیپونکتین، پلی‌مورفیسم، دیابت ۲، چاقی شکمی

۱- مرکز تحقیقات غدد/ پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* ***نشانی:*** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، کد پستی ۱۴۱۱۴۱۳۱۳۷ تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷ ، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲ ، پست الکترونیک: sh_hasani@sina.tums.ac.ir

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 9:17 IRDT on Monday May 21st 2018

مقدمه

امروزه چاقی وابسته به تغذیه و ایجاد سندرم متابولیک به عنوان یک مشکل بهداشتی جهانی مطرح است [۲،۱]. آدیپونکتین یک آدیپوکاین است که بطور اختصاصی از بافت چربی تمایز یافته ترشح می‌شود و سطح پلاسمایی آن با افزایش توده چربی به صورت معکوس کاهش می‌یابد [۳،۴] و اثرات متابولیک بر متابولیسم چربی و گلوکز [۵]، اثرات ضد التهاب [۳] و آنتی آتروژنیک دارد [۶] و این اثرات را از طریق حساس کردن بدن به انسولین اعمال می‌کند [۷،۸]. طی مطالعات متعددی سطح پلاسمایی آدیپونکتین در چاقی مدل‌های حیوانی [۹،۱۰] و انسان خصوصاً احشایی کاهش یافته است [۱۳-۱۱]. کاهش آدیپونکتین در پلاسما وابسته به عوامل متعددی است از جمله کاهش تولید و یا افزایش پاکسازی از خون (کلیرانس) توسط کبد.

علاوه بر عوامل ژنتیکی مؤثر بر سطح پلاسمایی آدیپونکتین (مثل پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژن آدیپونکتین)، عوامل محیطی مثل حذف رژیم غذایی پرچرب که کلیرانس آدیپونکتین را به تاخیر می‌اندازد [۱۴] و رژیم غنی از کربوهیدرات که با سطوح پایین آدیپونکتین ارتباط دارد [۱۵] نیز به نظر می‌رسد بر سطوح آدیپونکتین اثرگذار باشند. اگرچه راجع به اثررژیم در سطوح آدیپونکتین کمتر مطالعه شده است اما بررسی‌ها نشان می‌دهد این میزان از رژیم‌های طولانی مدت (نه کوتاه مدت) اثر می‌پذیرد [۱۶،۱۷]. در برخی مطالعات ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژن آدیپونکتین (SNPs) با سطوح پلاسمایی آدیپونکتین بررسی و تأیید شده است [۲۰-۱۸]. فرضیه این است که بروز عوارضی مانند دیابت نوع ۲ در واقع ناشی از اثر تجمعی اختلال ژنتیک (SNPs ژن آدیپونکتین) با عوامل محیطی (چاقی) می‌باشد [۲۳-۲۱]. همراهی برخی پلی‌مورفیسم‌های ژن آدیپونکتین در افراد لاغر با ابتلا به دیابت نوع ۲ از نظر آماری بی معنی است [۲۴]. البته ارتباط پلی‌مورفیسم‌های مختلف ژن آدیپونکتین با دیابت نوع ۲ و چاقی در جمعیت‌های مختلف متفاوت است [۲۸-۲۵]. ژن آدیپونکتین پلی‌مورفیسم‌های گوناگونی دارد که بطور وسیع مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که شامل G/A ۱۱۳۹۱- و G/C ۱۱۳۷۷- و G/T۴۵+ و G/T۲۷۶ می‌باشند [۲۹]. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ۲ منطقه شایع ژن آدیپونکتین (۴۵+ و ۱۱۳۹۱-) با دور کمر (شاخص چاقی شکمی) و دیابت نوع ۲ در یک جمعیت ایرانی است.

روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

روش مطالعه، مورد شاهدی است. گروه مورد شامل ۲۴۳ بیمار دیابتی نوع۲ است که بطور تصادفی از مراجعه کنندگان به کلینیک دیابت شهر رفسنجان انتخاب شده‌اند و گروه شاهد شامل ۱۷۳ فرد سالم است که از جمعیت سالم همان شهر انتخاب شده‌اند. (جمعیت مورد مطالعه همان جمعیت مورد بررسی در۲ مطالعه قبلی گروه است) [۲۵،۳۰]. معیارهای ورود به مطالعه: ابتلا به دیابت نوع ۲، سن بالای ۳۰، نژاد فارس و معیارهای خروج از مطالعه: ابتلا به دیابت نوع ۱ و نژاد غیر فارس بودند.

تشخیص دیابت براساس معیارهای انجمن دیابت آمریکا گذاشته شد [۳۱]. پس از اخذ رضایت‌نامه، ابتدا یک پرسشنامه در خصوص اطلاعات فردی و دموگرافیک برای شرکت کنندگان تکمیل شد. سنجش دور کمر در حالت ایستاده و توسط یک همکار ثابت براساس اندازه‌گیری وسیع‌ترین ناحیه لبه تحتانی دنده تحتانی و کرست ایلیاک و با واحد سانتی‌متر صورت گرفت و معیار چاقی شکمی به عنوان عامل خطر ابتلا به دیابت نوع دو با توجه به نتایج مطالعات قبلی در آسیا، دور کمر بیش از ۹۰ سانتی‌متر در نظر گرفته شد [۳۵،۲۲-۳۲]. از افراد تحت مطالعه نمونه خون در لوله حاوی ETDA به میزان cc ۵- ۳ به منظور نگهداری در دمای۲۰- درجه سانتی‌گراد و استخراج DNA آن تهیه شد. مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد تأیید قرار گرفت.

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 9:17 IRDT on Monday May 21st 2018

استخراج DNA و آنالیز مولکولی پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین

DNA از نمونه خون جمع‌آوری شده درلوله حاوی EDTA و با استفاده از روش salting out استخراج شد. آنالیز مولکولی پلی‌مورفیسم T/G ۴۵+ ژن آدیپونکتین به روش گزارش شده توسط Schaffer و همکاران انجام گرفت [۳۶]. برای آنالیز مولکولی پلی‌مورفیسم G/A ۱۱۳۹۱- روش PCR-RFLP استفاده شد.

پرایمر upstream
S′-CATCAGAATGTGTGGCTTGC-3′
پرایمر Down stream
S′-AGAAGCAGCCTGGAGAACTG-3′

محصول PCR پس از انکوباسیون توسط آنزیم MspI برش زده شد که پس از هضم آنزیم منجر به تولید قطعات ۱۳۷ و ۲۶ جفت باز (bps) در حضور آلل A شد. محصولات هضم بر روی ژن آگارز ۳/۵٪ که با اتیدیوم بروماید رنگ‌آمیزی شده بود مورد بررسی قرار گرفت.

آنالیز آماری

معنی‌دار بودن اختلاف بین گروه‌های مختلف برای آلل‌ها یا ژنوتیپ‌های ژن آدیپونکتین با نسبت شانس (OR) و با فاصله اطمینان (CI) ۹۵٪ تخمین زده شد. میزان معنی‌دار بودن با آزمون Chi-square و فیشر (Fisher exact analysis) محاسبه گردید. همه روش‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار STATA ویرایش ۸ و SPSS ویرایش ۱۵ انجام شد.

یافته‌ها

در مطالعه ما میانگین ± انحراف معیار استاندارد(SD) سن بیماران ۱۰±۵۳ و گروه کنترل۴ ±۵۱ سال بود. مقادیر استاندارد دور کمر در گروه مورد ۹ ±۹۱ و در گروه شاهد ۱۱ ± ۹۷ سانتی‌متر بود. در دو گروه دیابتی و غیر دیابتی تفاوت فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف موقعیت ۴۵+ ژن آدیپونکتین درمقایسه افراد دارای دور کمر بالای ۹۰ با دور کمر پایین ۹۰ از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۱). همچنین درمورد ژنوتیپ‌های موقعیت ۱۱۳۹- نیز نتایج به همین گونه بود (جدول ۱). همین بررسی در افراد بالای ۴۰ سال نیز انجام شد که نتایج در جایگاه ۴۵+ به همین شکل فاقد اعتبار آماری بود (جدول ۲). ولی در موقعیت ۱۱۳۹- تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت (جدول ۲) به این معنی که در افراد بالای ۴۰ سال فراوانی ژنوتیپ GG مربوط به پلی‌مورفیسم ۱۱۳۹۱- در بیماران دارای دور کمر بالای ۹۰ به طور معنی‌داری بیشتر از افراد دارای دور کمر پایین از cm ۹۰ بود (۱۶-۱/۰۱: ۹۵٪ CI، OR:۳/۶۱، P=۰/۰۲).

جدول ۱- فراوانی ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم G/A ۱۱۳۹۱ - , T/G ۴۵+ ژن آدیپونکتین در دو گروه بیماران دیابتی و غیر دیابتی تفکیک شده براساس شاخص دور کمر

		بیماران دیابتی			بیماران غیر دیابتی		
		WC> ۹۰	WC≤ ۹۰	Total	WC> ۹۰	WC≤ ۹۰	Total
۴۵+	TT	۹۱(۷۱/۶۵)	۷۴(۶۹/۸۱)	۱۶۵(۷۰/۸۱)	۷۶(۷۳/۰۷)	۲۳ (۵۸/۹۷)	۹۹(۶۹/۲۳)
	TG	۳۳(۲۹/۹)	۲۸(۲۶/۴۱)	۶۱(۲۶/۱۸)	۲۵(۲۴/۵۳)	۱۲(۳۰/۷۶)	۳۷(۲۵/۸۷)
	GG	۳(۲/۳۶)	۴(۳/۷۷)	۷(۳)	۳(۲/۸)	۴(۱۰/۲)	۷(۴/۸۹)
	Total	۱۲۷(۱۰۰)	۱۰۶(۱۰۰)	۲۳۳(۱۰۰)	۱۰۴(۱۰۰)	۳۹ (۱۰۰)	۱۴۳(۱۰۰)
۱۱۳۹۱-	GG	۱۲۳(۹۶/۰۹)	۹۶(۸۹/۷۱)	۲۱۹(۹۳/۱۹)	۴۱(۹۳/۱۸)	۳۱(۹۳/۹۳)	۷۲(۵۰/۹۳)
	GA	۴(۳/۱۲)	۱۱(۱۰/۲۸)	۱۵(۶/۳۸)	۳(۶/۸۱)	۲(۶/۰۶)	۵(۶/۴۹)
	AA	۱(۰/۷۸)	۰(۰)	۱(۰/۴۲)			
	Total	۱۲۸ (۱۰۰)	۱۰۰(۱۰۷)	۲۳۵ (۱۰۰)	۴۴(۱۰۰)	۳۳(۱۰۰)	۷۷(۱۰۰)

*No significant differences were observed.

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 9:17 IRDT on Monday May 21st 2018

جدول ۲. فراوانی ژنوتیپ پلی‌مورفیسم G/A ۱۱۳۹۱ - , T/G ۴۵+ ژن آدیپونکتین در دو گروه بیماران دیابتی و غیر دیابتی بالای ۴۰ سال تفکیک شده بر اساس شاخص دور کمر.

		بیماران دیابتی			بیماران غیر دیابتی		
		WC> ۹۰	WC≤ ۹۰	Total	WC> ۹۰	WC≤ ۹۰	Total
+۴۵	TT	۸۲(۷۵/۶۸)	۶۷(۶۹/۷۹)	۱۴۹(۷۰/۲۸)	۷۰(۷۲/۹۱)	۲۲(۵۷/۸۹)	۹۲(۶۸/۶۵)
	TG	۳۱(۲۶/۷۲)	۲۵(۲۶/۰۴)	۵۶(۲۶/۴۱)	۲۳(۲۳/۹۵)	۱۲(۳۱/۵۷)	۳۵(۲۶/۱۱)
	GG	۳(۲/۵۸)	۴(۴/۱۶)	۷(۳/۳۰)	۳(۱۲/۳)	۴(۱۰/۵۲)	۷(۵/۲۲)
	Total	۱۱۶(۱۰۰)	۹۶(۱۰۰)	۲۱۲(۱۰۰)	۹۶(۱۰۰)	۳۸(۱۰۰)	۱۳۴(۱۰۰)
−۱۱۳۹۱	GG	۱۱۳(۹۶/۵۸)*	۸۶(۸۶/۶۵)	۱۹۹(۹۲/۹۹)	۳۸(۹۲/۶۸)	۳۰(۹۳/۷۵)	۶۸(۹۳/۱۵)
	GA	۴(۳/۴۱)	۱۱(۱۱/۳۴)	۱۵(۷)	۳(۷/۳۱)	۲(۶/۲۵)	۵(۶/۸۴)
	Total	۱۱۷(۱۰۰)	۹۷(۱۰)	۲۱۴(۱۰۰)	۴۱(۱۰۰)	۳۲(۱۰۰)	۷۳(۱۰۰)

در آزمون chi-square، $P \leq ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار درنظر گرفته شد.

مقایسه فراوانی ژنوتیپ GG مربوط به پلی‌مورفیسم - ۱۱۳۹۱ در بیماران دیابتی تفکیک شده براساس شاخص دور کمر اختلاف معنی‌داری را نشان داد (۱۶-۱/۰۱: ۹۵٪ CI، OR:۳/۶۱، P=۰/۰۲).

بحث

هدف از این مطالعه، بررسی اثر دو پلی‌مورفیسم شایع ژن آدیپونکتین (**G/A** ۱۱۳۹۱ -، **T/G** ۴۵+) بر اندازه دور کمر در افراد دیابتی و غیر دیابتی نژاد فارس بود. اندازه دور کمر به عنوان یک شاخص برای چاقی شکمی در نظر گرفته شده است. مطابق معیار (Adult treatment panel) ATPIII اندازه دور کمر بیشتر از ۱۰۲ برای مردان و بیش از ۸۸ برای زنان چاقی شکمی در نظر گرفته می‌شود و طبق معیار WHO دور کمر بیش از ۳۷ اینچ چاقی شکمی است [۳۵،۳۷]. در این مطالعه با توجه به سایر مطالعات انجام شده در آسیایی‌ها خصوصا جمعیت ایرانی عدد بیشتر از ۹۰ سانتی‌متر به عنوان چاقی شکمی در نظر گرفته شد [۳۵-۳۲،۲۳،۲۲] در مطالعه دیگری که توسط نویسندگان همین مقاله انجام شده است، آلل A در پلی مورفیسم G/A ۱۱۳۹۱ - فقط در زنان و آلل G در پلی مورفیسم T/G ۴۵+ در هر دو جنس زنان و مردان نقش حمایتی در برابر افزایش وزن داشتند [۲۵].

اثر این پلی‌مورفیسم A ۱۱۳۹۱- در یک بررسی روی جمعیت فرانسوی تایید شده است در این بررسی اثرات پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی C/G۱۱۳۷۷- وG/A ۱۱۳۹۱- و T/G ۴۵+ و G/T ۲۷۶ + در ۲۵۷۹ فرد در دو گروه چاق (۱۲۲۹) نفر و کنترل (۱۳۵۰)نفر بررسی شدند که پس از آن ارتباط قوی بین پلی‌مورفیسم‌های C ۱۱۳۷۷- و T ۲۷۶ + با چاقی شدید یافت شد. هاپلوتایپ‌های مرتبط با چاقی با سطوح بالای آدیپونکتین سرم همراه بودند که پیشنهاد دهنده ارتباط بین هایپر- آدیپونکتینمیا با وزن‌گیری بود. همچنین در این بررسی پلی‌مورفیسم G/A ۱۱۳۹۱- با میزان بالاتر سطح سرمی آدیپونکتین در کودکان چاق همراه بود و به عنوان یک پیشنهاد گفته شده که شاید پلی‌مورفیسم A۱۱۳۹۱- فعالیت ACDC (Adypocyte collagen domain-containing) را زیاد می‌کند [۲۰]. همچنین در یک بررسی در دانمارک ارتباط بین پلی‌مورفیسم A۱۱۳۹۱- و چاقی شکمی دیده شده است [۲۷].

در یک بررسی دیگر در جمعیت هیسپانیک ۱۸ پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین از نظر ارتباط با چاقی با در نظر گرفتن ۶ معیار مختلف برای چاقی (BMI – دور کمر- نسبت دور کمر به لگن- بافت چربی زیر جلدی – بافت چربی احشایی – نسبت چربی احشایی به چربی زیر جلدی) بررسی شده‌اند که بین ۷ پلی‌مورفیسم با چاقی ارتباط پیدا شد. این ارتباط در پلی‌مورفیسم‌های ناحیه پروموترژن بارزتر بود [۳۸].

در یک جمعیت کره‌ای غیر دیابتیک بین پلی مورفیسم‌های ۴۵+ و, T/G ۴۵+ و سطح سرمی آدیپونکتین و چاقی و مقاومت به انسولین ارتباط یافت شده است [۲۶]. که این یافته با یافته مطالعه ما مبنی بر عدم وجود رابطه آماری معنی‌دار بین پلی‌مورفیسم ۴۵+ و افزایش دور کمر در

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 9:17 IRDT on Monday May 21st 2018

تناقض است. مشابه یافته مطالعه جمعیت کره‌ای در یک جمعیت ایتالیایی نیز تایید شده است که در این مطالعه نیز بین پلی‌مورفیسم ۲۷۶+ و ۴۵+ با مقاومت به انسولین و سایر شاخص‌های مربوط به آن از جمله افزایش وزن ارتباط معنی‌داری وجود دارد [۲۸].

البته در برخی مطالعات دیگر وجود رابطه خطی سطح پلاسمایی آدیپونکتین با BMI یا دور کمر کلاً رد شده است [۳۹،۲۱]. در مطالعه قبلی گروه ایجاد دیابت تیپ ۲ در پلی‌مورفیسم T/G ۴۵+ مستقل از چاقی و BMI ذکر شده است [۲۵]. در حالی که در برخی مطالعات قبلی پیشنهاد شده است که بروز عوارضی مانند دیابت نوع ۲ و پر فشاری خون به دنبال پلی‌مورفیسم‌های ژن آدیپونکتین وابسته به حضور چاقی همزمان است. یعنی این عوارض در افراد لاغر واجد این پلی‌مورفیسم‌ها کمتر دیده می‌شود [۲۴].

این نتیجه به طور نسبی توسط نتایج بدست آمده در مطالعه ما تایید می‌شود .یعنی بروز دیابت نوع ۲ در افراد چاق (۹۰< دور کمر) بالای ۴۰ سال واجد پلی‌مورفیسم G/A۱۱۳۹۱– در ژن آدیپونکتین در جمعیت ایرانی بالاتراست. که مشابه نتایج مطالعات فرانسوی [۲۰] و دانمارکی [۲۷] و هیسپانیک [۳۸] می‌باشد. اما در مورد پلی‌مورفیسم T/G۴۵+ این نتیجه بدست نیامد مانند نتایج بدست آمده در مطالعه قبلی گروه [۲۵] که در تناقض با نتایج مطالعات انجام شده در کره [۲۶] و ایتالیا [۲۸] می‌باشد. با توجه به این که در یک مطالعه فرضیه تاثیر سن بر اثرات هایپوآدیپونکتینمیا تایید شده است [۴۰] به نظر می‌رسد در مطالعه ما نیز این نتیجه در جمعیت ایرانی واجد پلی‌مورفیسم G/A ۱۱۳۹۱– تایید شده است چون اثر افزایش وزن آن در بالای ۴۰ سال از نظر آماری معنی‌دار بود. نهایتاً به نظر می‌رسد تکرار بررسی در یک جمعیت بزرگتر از نظر افزایش اعتبار نتایج بدست آمده مفید باشد. بررسی اثر سایر پلی‌مورفیسم‌های شایع در جمعیت ایران بر روی BMI ودور کمر و رابطه آن با بروز دیابت نوع ۲ نیز توصیه می‌شود.

سپاسگزاری

اجرای این مطالعه با حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت. در نهایت از تمام همکارانی که در بیمارستان علی‌ابن ابیطالب و سازمان انتقال خون رفسنجان و آزمایشگاه ژنتیک مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی تهران نهایت همکاری را مبذول داشتند، تشکر و قدردانی بجا می‌آوریم.

مأخذ

1. Reaven, G.M. The Insulin resistance syndrom: Definition and dietary approch to treatment. *Annu Rev Nutr* 2005; 25:391-406.
2. Despres J.P. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001; 33: 534-541.
3. Hotamisligil G.S, Shargill N.S, Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*1993; 259: 87-91.
4. Yang Q, et al .Serum retinal binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 356-362.
5. Kershaw E.E, Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ *J Clin Endocrinal Metab* 2004; 89: 2548-2556.
6. Lara-Castro C, FuY, Chung BH, Gravy WT. Adiponectin and the metabolic syndromeb: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr opin Lipidol* 2007; 18: 263-270.
7. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinas.*Nat Med* 2002; 8(11): 1288-95.
8. Berg AH, Combs TP, DU X, et al. The adypocyte-secreted protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7(8): 947-53.
9. Hu E, Liang P, Spiegelman B.M, Adipo Q is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity .*J Biol Chem* 1996; 271: 10697-10703.
10. Hottak,et.al.Circulating concentrations of the adipocyteprotein adiponectin Are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type2Diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50: 1126-1133.
11. Ryo M,et al Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome.*Circ J* 2004;64:975-981.
12. Yatagai T, et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2003; 52: 1274-1278.
13. YamamotoY, Hirose H, SaitoL et al. Adiponectin, an adipocyte-drived Protein, predicts future insulin-resistance: two-year fallow up study in Japa-

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 9:17 IRDT on Monday May 21st 2018

nese population.*J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 87-90.
14. Nils Halberg, Todd D. Schraw, Zhao V. Wang et al. Systemicfate of the adipocyte-derived factor adiponectin. *Diabetes* 2009; 58(9): 1961-1970
15. Hye Kyung Chung, RD, Jey Sook Chae et al. influence of adiponectin gene polymorphisms on adiponectin level and insulin resistance index in response to dietary intervention in overweight-obese patients with impaired fasting glucose or newly diagnosed type2 diabetes *Diabetes care* 2009; 32(4):552-558.
16. Pischon T, Girmon CJ, Rifai N, et al. Association concentration in men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 780-786.
17. Nelson TL,Steven s JR,HickeyMS.Adiponectin levels are reduced, independent of polymorphisms in the adiponectin gene,after supplementation with alpha-linolenic acid among healthy adults. *Metabolism* 2007; 56(9): 1209-15
18. Pollin TL.Tanner K,OconnellJRet al.Linkage of plasma adiponecitn levels to 3q27 explained by association with variation in the APM1gene. *Diabetes* 2005; 54: 268-274.
19. Heid IM,Wagner SA,GohlkeHet al.Genetic architecture of the APM1 gene and its influence on adiponectin plasma levels and parameters of the metabolic syndrome in 727 healthy caucasins. *Diabetes* 2006; 55: 375-384
20. Bouatia-Naji N,Meyer D,Lobbens S et al. ACDC/ Adiponectin polymorphisms are associated with severe childhood and adult obesity. *Diabetes* 2006; 55:545-550
21. Altan Onat,GulayHergenc,Dursun Dursunoglu et al. Relatively high levels of serum adiponectin in obes women, a potential indicator of anti inflammatory - dysfunction :relation to sex hormone-binding globulin. *Int J Biol Sci* 2008; 4(4): 208-214.
22. Masoud Amini, Mohsern Jan ghorbani. Diabetes and impaired glucose regulation in first degree relation of patients with type2 Diabetes in Isfahan, Iran: prevalence and risk factors. *The review Diabets studies* 2007;4:169-176
23. Hadi Harati, Farzad Hadaegh et.al population-based incidence of type 2 Diabetes and its associated risk factors: results from a six-year cohort study in Iran. *BMC public health* 2009; 9: 186.
24. Crimmins NA, MartinlJ. Polymorphisms in adiponectin reseptor genes ADIPOR1and ADIPOR2 and insulin resistance.*Obes Rev* 2007; 8:419-23.
25. Shirin Hasani Ranjbar, Ozra Tabatabaei Malazy, Mahsa M Amoli et al. Adiponectin gene polymorphisms and type2 diabetes in an Iranian population .Gender differences in association between polymorphisms of gene with abdominal obesity. *IJPH* 2009; 9(2):116-122.
26. Jang Y,Chae JS,Koh SJ,Hyon YJ,KimJY,Jeong YJ,Park S,Ahn CM,LeeJH:The influence of the adiponectin gene on adiponectin concentrations and parameters of metabolic syndrome in non-diabetic Korean women .*Clin Chim Acta* 2008; 391: 85-90.
27. Lanko LB, siddiq A, lecoeur C, et al. ACDC/ adiponectin and PPAR-gamma gene polymorphisms: Implications for features of obesity. *Obes Res* 2005; 13(12); 2113-21.
28. Claudia Menzaghi, Tonino Ercolino et al. A Haplotype at the Adiponectin locus Is associated with obesity and other features of the insulin Resistance Syndrome. *Diabetes* 2002; si: 2306-2312.
29. Gable OR,Matin J ,WhittallR,et al.Common adiponectin gene variants show different effect on risk of cardiovascular disease and type2 diabetes in European subjects .*Ann Hum Genet* 2007;71(pt4):453-66.
30. Shirin Hasani Ranjbar,Parvin Amiri,Issam Zineh, et al. CXCL5 Gene polymorphism association with diabetes mellitus.*Mol Diag Ther* 2008; 12(6): 391-394.
31. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus .fallow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2003;26(11):3160-7
32. Farzad Hadaegh, Mohammad-Reza Bozorgmanesh et.al. High prevalence of undiagnosed Diabetes and abnormal glucose tolerance in the Iranian urban population: Tehran lipid and Glucose study. *BMC public health* 2008; 8: 176.
33. Heshmat R,khashayar P, Meybodi HR et al. the appropriate waist circumference cut-off for Iranian population. *Acta Med Indones* 2010; (42) (4): 209-15.
34. Mirmiran P,Esmail Zadeh A, Azizi F. Detection of cardiovascular risk factors by anthropometric measures in Tehranian adults :receiver operating characteristic(ROC) curve analysis. *Eur J clin Nutr* 2004; 58:1110-1118
35. James B Meigs. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X) 2009 Up to date [uptodate.com].
36. Schaffler A, Buchler C, Muller-Lader U, et al. Identification of variables influencing resistant serum levels in patients with type1 and type2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2004; 36(10): 702-7.
37. Grundy S, Cleeman J, Daniels S et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American heart association / National heart, lung, and blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112:2735.
38. Sutton BS,Weinert S,Langefeld CDet al.Genetic analysis of adiponectin and obesity in Hispanic families:The IRAS family study. *Hum Genet* 2005; 117: 107-118.
39. Yasui T,Tomita J,Miyatani Y.et al. Associations of adiponectin with sex hormone binding globulin levels in aging male and female populations. *Clin Chim Acta* 2007; 386:69-75.
40. Iwashima Y,Katsuya T,Ishikawa K,et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43:1318-23.