مجله دیابت و لیپید ایران. زمستان ۱۳۸۶؛ دوره۷ (شماره ۲): ۱۸۷-۱۷۷

سطوح سرمی آدیپونکتین در افراد چاق دیابتی و غیردیابتی

قربان محمدزاده[۱]، نصرت اله ضرغامی[۱*]، امیر بهرامی[۱]، باقر لاریجانی[۲]

چکیده

مقدمه :آدیپونکتین، هورمون مشتق از بافت چربی است که سطوح پایین آن با چاقی ، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ ارتباط دارد. هدف این مطالعه مقایسه سطوح سرمی آدیپونکتین در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع۲ و افراد چاق غیر دیابتی می باشد.

روش ها: این مطالعه مقطعی روی ۳۵ فرد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ و۳۵ فرد چاق غیردیابتی همسان از نظر سن ، جنس و نمایه توده بدنی انجام گرفت. پروفایل لیپید با روش آنزیمی اندازه‌گیری شد. از کیت NycoCard برای اندازه‌گیری هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) استفاده گردید. سطوح سرمی آدیپونکتین، انسولین و گلوکز به‌ترتیب با روش‌های ایمونواسی آنزیمی و گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شدند. جهت اندازه گیری مقاومت به انسولین ازشاخص (HOMA)و برای اندازه گیری حساسیت به انسولین از شاخص(ISQUIKI) استفاده شد.

یافته‌ها: اختلاف میانگین سن و نمایه توده بدنی بین دو گروه ازنظر آماری معنی دار نبود. میانگین سطوح سرمی آدیپونکتین ، کلسترول تام ،کلسترول HDL و شاخص QUICKI در افراد غیردیابتی بطورکاملا معنی داری بیشتر از افراد دیابتی بود. سطوح سرمی آدیپونکتین در گروه دیابتی (μg/ml ۶/۷۰ ±۱۵/۷۴) بطورکاملا معنی داری کمتر از گروه غیر دیابتی بود(μg/ml ۹/۳۵ ±۲۱/۵۲).همچنین غلظت آدیپونکتین درگروه دیابتی (μg/ml ۷/۳۳±۱۹/۳۸ در مقابل μg/ml ۴/۲۸ ± ۱۲/۶۸) و گروه غیر دیابتی (μg/ml ۱۰/۵۲ ± ۲۴/۶۳در مقابل μg/ml ۶/۲۱ ±۱۷/۸۳)در زنان بطورکاملا معنی داری بیشتر از مردان بود.

نتیجه گیری: دیابت نوع ۲ با سطوح پایین آدیپونکتین مرتبط بوده واحتمالا آدیپونکتین در ارتباط پاتوفیزیولوژیکی چاقی با دیابت نوع ۲نقش دارد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲ ، آدیپونکتین ، نمایه توده بدنی (BMI) ، شاخص مقاومت به انسولین(HOMA-IR)

۱- مرکز تحقیقات علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- مرکز تحقیقات غدد درون ریز ومتابولیسم ، دانشگاه علوم پزشکی تهران

***نشانی**: تبریز، مرکز تحقیقات علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، پست الکترونیک:zarghami@tbzmed.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۶/۶/۱۴

تاریخ پذیرش: ۸۶/۱۱/۲۷

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

مقدمه

دیابت نوع ۲ سندرم ناهمگونی است که با مقاومت به انسولین و یا اختلال ترشح انسولین مشخص می شود [۱]. دیابت نوع ۲ حدود۸۰ تا ۹۰ ٪ از کل موارد دیابت در بیشترکشورها را شامل می شود و تقریبا ۸۰٪ از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ چاق هستند[۲].هرچند، هم اکنون بافت چربی به عنوان بافتی شناخته می شود که انواعی از متابولیت ها ، هورمون ها و آدیپوسیتوکین ها را بیان و ترشح می کند که در ایجاد مقاومت به انسولین ، آترواسکلروز ودیابت نوع ۲ نقش دارند [۴و۳]. با این وجود، اساس مولکولی ارتباط پاتوفیزیولوژیکی چاقی با دیابت نوع ۲ و بیماری‌های عروق قلبی به‌طور کامل مشخص نشده است. حال آنکه نقش اسیدهای چرب آزاد ، رها شده از بافت چربی در ایجاد مشکلات مرتبط با چاقی دیری است که شناخته شده است [۵]. مدارک روزن افزون نشان می‌دهند که سیتوکین های مشتق از آدیپوسیت نظیر فاکتور نکروز دهنده الفا (TNF-α) مهار کننده ۱ فعال کننده پلاسمینوژن (PAI-1) ، اینتر لوکین۶ (IL-6) و جزء C_3 کمپلمان نیز می‌توانند در این ارتباط نقش داشته باشند [۱۰-۶]. اخیرا پروتئین جدید و اختصاصی بافت چربی بنام آدیپونکتین کشف شده است [۱۲و۱۱] آدیپونکتین کهAcrp30 [1], AdipoQ ، apM1 و GBP [2] نیز نامیده می‌شود [۱۲] محصول ژن apM1 [3] است که منحصرا و به مقدار زیاد در بافت چربی سفید بیان می شود . هرچند نقش فیزیولوژیکی آدیپونکیتن هنوز باید بطور کامل مشخص شود، یافته‌های تجربی نشان می دهند که این پروتئین ویژگی‌های افزایش حساسیت به انسولین ، آنتی آتروژنیک و ضد التهابی دارد [۱۵-۱۳].آدیپونکتین با غلظت های نسبتا بالایی در پلاسمای انسان وجود دارد و تقریبا ۰/۰۱ درصد از پروتئین تام پلاسما را تشکیل می‌دهد [۱۶]. غلظت‌های پلاسمایی آدیپونکتین معمولا در زنان بیشتر از مردان است [۱۷]. پیشنهاد شده است که آدیپونکتین ممکن است حلقه ارتباط بین مارکرهای التهابی، اختلال عملکرد آندوتلیال و چاقی و عامل خطرساز ایجاد دیابت نوع ۲ باشد [۱۸]. هیپوآدیپونکتینمی می‌تواند منجر به مقاومت به انسولین و افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ شود [۱۹]. هیپوآدیپونکتینمی ممکن است عامل خطر ساز و جدیدی برای بیماری کرونر قلب باشد[۲۰]. بنابراین ، مطالعاتی که در آن غلظت‌های پلاسمایی آدیپونکتین در جمعیت‌های با استعداد مختلف ابتلا به چاقی، مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲ و بیماری کرونر قلب مقایسه می‌شوند، ضروری به نظر می‌رسد [۱۶]. با توجه به این که مطالعات قبلی روی غلظت های پلاسمایی آدیپونکتین و ارتباط آن با عوامل مختلف عمدتا در ژاپنی ها [۲۱] ، سرخپوستان قبیله Pima [۱۸] سفید پوستان [۲۲] یا در افرادی بدون گزارش نژاد یا قومیت آنها [۲۳و۲۱و۱۷] انجام شده است و هورمون‌های جنسی به‌ویژه تستوسترون در تنظیم تولید وترشح آدیپونکتین نقش مهمی دارند. همچنین در خصوص تغییرات سطوح سرمی آدیپونکتین افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ و به تفکیک جنس مطالعات کمتری انجام شده است؛ لذا در این مطالعه مقطعی و با روش نمونه گیری تصادفی سعی گردیده است تا سطوح سرمی آدیپونکتین افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد چاق غیر دیابتی، به تفکیک جنس بررسی و مقایسه شود.

روش‌ها

افراد شرکت کننده در مطالعه

در این مطالعه تعداد کل افراد مورد بررسی ۷۰ نفر بودند که در سال ۱۳۸۵ از آنها نمونه گیری به عمل آمد. گروه شاهد شامل ۳۵ فرد چاق غیر دیابتی (۱۶ مرد و ۱۹ زن با میانگین سنی ۹/۱۳ ± ۴۳/۱۴ و BMI ≥ ۳۰) ساکن مناطق مختلف شهر تبریز بودند که به منظور بررسی معمول به بیمارستان امام خمینی مراجعه کرده بودند. این افراد به‌طور تصادفی و از بین افرادی انتخاب شدند که اولا نسبت فامیلی با یکدیگر نداشتند و ثانیا در وضعیت سلامت کامل

[1] Adipocyte complement-related protein of 30 kDa
[2] Gelatin binding protein
[3] Adipose most abundant gene transcripe

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

بوده و سابقه وجود هر گونه بیماری مشخص یا مزمن (از جمله دیابت،بیماری مزمن کلیه ودیگر بیماری ها ی مرتبط با اختالات کربوهیدرات ها) بین آنها و نیز نزد بستگان درجه اول آنها منفی بوده و حداقل طی ۶ ماه گذشته تحت رژیم غذایی و درمان هورمونی خاصی نبودند. گروه بیمار دیابتی شامل ۳۵ فرد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲(۱۹ مرد و۱۶زن ، میانگین سنی ۶/۳۹ ± ۶۰/ ۴۴ و۳۰ ≤ BMI) بودند که در زمان مطالعه حداقل ۱ سال از تشخیص بیماری دیابت آنها گذشته بود. این افراد به روش تصادفی ساده از" مرکز دیابت بیمارستان سینای شهر تبریز " که بزرگترین و مهمترین مرکز آموزشی، درمانی و ارائه خدمات و مراقبت های سرپایی برای بیماران دیابت در منطقه شمال غرب کشور محسوب می شود انتخاب شدند. افراد دیابتیک از بین افرادی انتخاب شدند که اولا نسبت فامیلی با یکدیگر نداشتند وثانیا وجود هر گونه بیماری مشخص یا مزمن غیر از دیابت (از جمله بیماری مزمن کلیه، فشار خون بالا،بیماری‌های قلبی -عروقی وسایر بیماری‌های مرتبط با اختالات کربوهیدرات نظیر کوشینگ ، آکرومگالی، آدیسون و....) بین آنها نیز نزد بستگان درجه اول آنها منفی بوده و حداقل طی ۶ ماه گذشته از رژیم غذایی و درمان هورمونی به‌ویژه انسولین دریافت نمی‌کردند. معیار تشخیص بیماری بر اساس معیارهای سال ۱۹۹۷ ADA[1] بود.

تعیین شاخص های تن سنجی ونمونه گیری

در مورد هر فرد پس از گرفتن رضایت نامه شخصی فهرستی حاوی متغیرهای سن، وزن، قد،BMI، دور کمر و دور باسن ،فشارخون سیستولیک و دیاستولیک دقیقا تکمیل گردید. وزن افراد با استفاده از ترازوی دیجیتالی (Digital Glass Scale نوع GES – O7 آمریکایی) با دقت ۰/۱ ± کیلوگرم و بدون کفش و با لباس سبک اندازه گرفته شد. قد افراد با استفاده از قد سنج (دیواری۴۴۴۴۰ ساخت شرکت کاوه) با دقت ۰/۱ ± سانتیمتر، در وضعیت ایستاده در کنار دیوار و بدون کفش در حالی که کتف ها در شرایط عادی بودند اندازه گیری شد. نمایه توده بدن (BMI یا اندیس QUETELET) ازتقسیم وزن (به کیلو گرم) برمجذور قد (به مترمربع) محاسبه گردید. دور کمر در باریک ترین قسمت کمر، در وضعیتی اندازه گیری شد که فرد در انتهای بازدم طبیعی خود قرار داشت. جهت اندازه گیری دور باسن افراد برجسته ترین قسمت آن مشخص شد. اندازه گیری دور کمر و دور باسن با استفاده از یک متر نواری غیر قابل ارتجاع و بدون تحمیل هر گونه فشاری به بدن فرد و با دقت ۱ سانتی متر انجام شد. به منظور حذف خطای فردی همه اندازه گیری‌ها توسط یک فرد انجام گرفت. فشار خون سیستولیک و دیاستولیک با فشار سنج جیوه ای استاندارد ،از بازوی راست افراد در وضعیت نشسته و پس از ۵ دقیقه استرحت اندازه گیری شد. به منظور حذف خطای فردی تمام اندازه گیری‌های مربوط به فشار خون توسط یک پزشک و در دو نوبت به فاصله زمانی ۳۰ دقیقه اندازه گیری شد و میانگین مقادیر بدست آمده از دوبار اندازه گیری به عنوان فشار خون فرد گزارش گردید. از این افراد که به مدت ۱۲ الی ۱۴ ساعت ناشنا بودند ، ۱۰ میلی لیتر خون وریدی گرفته شد و بلافاصله سرم با سانتریفیوژ دور ۳۰۰۰ در دقیقه جدا شد و تا روز آزمایش در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند.

اندازه گیری‌های بیوشیمیایی

میزان گلوکز خون ناشتا (FBS) به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (کیت شرکت پارس آزمون ، تهران،ایران با ضریب تغییرات درون سنجی وبرون سنجی ۱/۲۸٪ و ۸۴ ٪) اندازه گیری شد. سطح سرمی کلسترول تام با روش رنگ سنجی آنزیماتیک و در حضور کلسترول استراز ، کلسترول اکسیداز(کیت شرکت پارس ، تهران،ایران با ضریب تغییرات درون سنجی وبرون سنجی بترتیب ۰/۶۱ ٪ و۱/۲۲ ٪) اندازه گیری شد. سطح سرمی تری گلیسرید با روش رنگ سنجی آنزیماتیک و درحضورگلیسرول فسفات اکسیداز (کیت شرکت پارس آزمون ، تهران،ایران با ضریب تغییرات درون سنجی وبرون سنجی بترتیب ۱/۶۴ ٪ و۱/۰۴ ٪)تعیین شد. سطح سرمی کلسترول لیپوپروتیئن با دانسیته بالا(HDL-C) به روش آنزیمی و پس از رسوب بقیه لیپوپروئتین ها ی حاوی apo-B توسط

[1] ADA=American Diabetes Association

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

محلول اسید فسفوتنگستیک و کلرید منیزیم (کیت شرکت زیست شیمی ، تهران،ایران با ضریب تغییرات درون سنجی وبرون سنجی کمتر از ۴/۵ ٪) اندازه گیری شد.سطح سرمی کلسترول لیپوپروتیئن با دانسیته کم(LDL-C) با استفاده از فرمول فریدوالد (Friedwald)[1] برای نمونه هایی که میزان تری گلیسرید آنها کمتراز۴۰۰ میلی گرم در میلی لیتربود محاسبه گردید.بیماران با تری گلیسرید بالاتر از۴۰۰ میلی گرم در میلی لیتر ازمطالعه حذف شدند. برای اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) از کیت NycoCard (ساخت کشورنروژ با ضریب تغییرات (CV) کمتر از ۵ ٪) ،که تستی سریع برای اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله خون انسان در محیط In vitro می باشد ، در بیماران و افراد کنترل استفاده گردید. بطور خلاصه این روش بر اساس میل ترکیبی برونات با هموگلوبین گلیکوزیله پایه گذاری شده است. برای اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله ۵ میکرولیتر از خون کامل EDTA دار به ویال حاوی محلول همولیز کننده و رسوب دهنده اضافه شد. با این روش اریتروسیت ها سریعا لیز شده و تمام هموگلوبین ها راسب می شوند.کونژوگه اسید برونیک به آرایش سیس – دیول هموگلوبین گلیکوزیله متصل می شود. سپس مقداری از مخلوط واکنش به Test Device اضافه می شود ، با این عمل تمام هموگلوبین ها ی راسب شده، هموگلوبین کونژوگه باند شده و باند نشده روی فیلتر باقی می مانند. هر گونه کونژوگه رنگی اضافی با محلول شستشواز روی فیلتر شسته و جدا می شود. رسوب روی فیلتر با اندازه گیری شدت رنگ آبی(هموگلو بین گلیکوزیله) و رنگ قرمز (هموگلو بین تام) با NycoCard Reader II خوانده می شود ونسبت بین این دو رنگ متناسب با درصد HbA1c نمونه خواهد بود. بر اساس میزان درصد هموگلوبین گلیکوزیله حاصل ، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به دو زیر گروه با کنترل خوب قند خون (۸ ٪ > HbA1c) تعداد ۲۵نفر(۷۱/۴ ٪) و زیر گروه با کنترل بد قند خون (۸ ٪ < HbA1c) تعداد ۱۰ نفر(۲۸/۶ ٪) تقسیم گردیدند. سطح سرمی آدیپونکتین به روش آنزیم ایمنواسی با حساسیت بالا و از نوع ساندویچی و رقابتی با (کیت شرکت BioVendor ساخت کشور آلمان، با حساسیت ۰/۵ µg/ml) با استفاده ازآدیپونکتین نوترکیب انسانی به عنوان استاندارد ودو آنتی بادی شدیدا اختصاصی ضدآدیپونکتین اندازه گیری شد. ضریب تغییرات درون سنجی و برون سنجی جهت اندازه گیری آدیپونکتین به ترتیب ۴/۷ ٪ و ۷/۴٪ بود. لازم به ذکر است که برای مقادیر نرمال آدیپونکتین سرم ، استاندارد خاصی وجود ندارد و در هر آزمایشی باید محدوده طبیعی آدیپونکتین تعیین گردد. همچنین مقادیر طبیعی آدیپونکتین بر حسب سن و جنس متفاوت می باشد. جهت اندازه گیری سطح سرمی آدیپونکتین تمام نمونه ها به میزان ۳۰۰ بار رقیق گردیدند. سطح سرمی انسولین به روش آنزیم ایمنواسی از نوع ساندویچی و رقابتی با (کیت شرکتQ1- DiaPlus ساخت کشور آمریکا، با حساسیت0.5 µIU/ml) با استفاده از انسولین انسانی به عنوان استاندارد و بر اساس سیستم بیوتین – استرپتوآویدین اندازه گیری شد. در این روش از دو آنتی بادی مونوکلونال ضد انسولین انسانی ، یکی نشاندار با بیوتین و دیگری نشاندار با آنزیم و شدیدا اختصاصی و با میل ترکیبی بالا برای انسولین استفاده گردید. ضریب تغییرات درون سنجی و برون سنجی جهت اندازه گیری انسولین به ترتیب۶/۴۵ ٪ و ۶/۴۵٪ بود. جهت ازیابی عملکرد سلول ها ی- β پانکراس (HOMA-B) ومقاومت به انسولین (HOMA-IR) از غلظت های سرمی گلوکز وانسولین استفاده گردید [۲۴]، همچنین برای تخمین میزان حساسیت به انسولین ، شاخص حساسیت به انسولین QUICKI [۲۵] محاسبه گردید. شاخص HOMA-IR[2] بر اساس حاصل ضرب غلظت قند خون ناشتا (mmol/l) در غلظت انسولین ناشتا (µIU/ml) تقسم بر ثابت ۲۲/۵ ، شاخص QUICKI[3] بر اساس معکوس مجموع لگاریتم غلظت انسولین ناشتا وگلوکز ناشتا و HOMA-B[4] بر اساس حاصل ضرب عدد ۲۰ درحاصل

[1] LDL-cholestrol = Total-Cholestrol – (Triglycerid / 5 + DHL-Cholestrol)

[2] ISHOMA = [FPG (mmol / l x FPI (µIU/ml)] / 22.5

[3] ISQUICKi (Quantitative insulin sensitivity check index) = 1 / [log (I0) + log (G0)]

[4] ISHOMA-B (%) = 20 x [insulin (µIU/ml)] / [glucose (mmol/l) – 3/5]

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

تقسیم انسولین بر گلوکز منهای عدد ۳/۵ محاسبه گردیدند.

تجزیه وتحلیل آماری داده ها

تمام مقادیر کمی در این مطالعه به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش گردیدند. جهت بررسی معنی دار بودن اختلاف میانگین متغیرهای اندازه گیری شده در گروه دیابتی وگروه غیر دیابتی از آزمونt مستقل استفاده گردید. همچنین جهت بررسی معنی دار بودن اختلاف میانگین متغیرهای اندازه گیری شده بین مردان و زنان هرگروه نیز از آزمونt مستقل استفاده گردید. داده های حاصل با استفاده از ویرایش شماره ۱۴ نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند. در این مطالعه P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها

مشخصات تن سنجی و سطوح سرمی عوامل متابولیک و متغیرهای بیوشیمیایی اندازه گیری شده در دو گروه دیابتی وغیردیابتی در جدول ۱ مقایسه شده اند. همانطور که مشخص است بین میانگین های مربوط به سن ، جنس، BMI ،قد ، وزن، WHR دور کمر، فشار خون سیستولیک و انسولین در دو گروه دیابتی و غیر دیابتی از نظر آماری اختلاف معنی داری وجود نداشت. میانگین طول مدت

جدول ۱- مشخصات تن سنجی ، عوامل متابولیک ومتغیر های بیوشیمیایی اندازه گیری شده دردو گروه دیابتی و غیردیابتی

متغیرها	گروه غیردیابتی (n= ۳۵)	گروه دیابتی (n = ۳۵)
سن (سال)†	۴۳ ± ۹	۴۴ ± ۶
وزن(kg)†	۹۵ ± ۱۵	۹۲ ± ۱۳
قد (cm)†	۱۶۳ ± ۱۰	۱۶۴ ± ۸
نمایه توده بدن (kg/m^2)†	۳۵/۵۴ ± ۴/۰۷	۳۴/۲۳ ± ۳/۹۲
اندازه دورکمر(cm)†	۱۰۹/۴۰ ± ۱۱/۳۲	۱۰۶/۶۵ ± ۱۰/۰۷
اندازه دور باسن (cm)†	۱۱۷/۲۲ ± ۶/۵۵	۱۱۳/۴۲ ± ۱۰/۰۵
نسبت دور کمر به دور باسن†	۰/۹۲ ± ۰/۰۸	۰/۹۳ ± ۰/۰۷
فشار خون سیستولیک (mmHg)†	۱۲۴/۵۱ ± ۱۳/۹۹	۱۳۰/۸۵ ± ۱۵/۱۶
فشار خون دیاستولیک (mmHg)**	۷۹/۱۴ ± ۱۱/۲۱	۸۶/۲۸ ± ۱۰/۳۱
طول مدت دیابت (سال)	-----	۲/۹ ± ۲/۲
قند خون ناشتا(mg /dl)**	۹۰/۹۷ ± ۱۱/۸۱	۱۵۹/۶۸ ± ۶۸/۰۹
کلسترول تام (mg/dl)**	۲۰۵/۴۰ ± ۵۵/۱۸	۱۸۰/۴۵ ± ۴۷/۷۰
تری گلیسرید (mg/dl)**	۱۶۸/۲۵ ± ۳۶/۱۰	۱۹۲ ± ۵۵/۴۴
LDL کلسترول (mg/dl)**	۳۳/۶۵ ± ۵۱/۴۱	۳۴/۳۱ ± ۴۵/۶۸
HDL کلسترول (mg/dl)**	۳۸/۳۱ ± ۷/۶۵	۳۴/۳۱ ± ۵/۷۵
هموگلوبین گلیکوزیله(درصد)**	۵/۱۲ ± ۰/۶۰	۷/۳۵ ± ۲/۳۲
آدیپونکتین (µg/ml) **	۲۱/۵۲ ± ۹/۳۵	۱۵/۷۴ ± ۶/۷۰
انسولین (µIu /ml)†	۱۸/۵۷ ± ۱۰/۸۳	۱۹/۷۶ ± ۱۱/۴۰
شاخص مقاومت به انسولین(HOMA-IR)**	۴/۲۵ ± ۲/۸۳	۷/۷۶ ± ۵/۸۶
شاخص حساسیت به انسولین(QUICKI)**	۰/۳۱۵ ± ۰/۰۲	۰/۲۹۵ ± ۰/۰۲
شاخص عملکرد سلول بتا(HOMA-B) **	۲۷۷/۹۷ ± ۴۸/۹۶	۱۱۴/۹۴ ± ۱۶/۰۲

مطالعه ازنوع مقطعی بوده است. * مقادیر ± نشانگر Mean ± SD هستند . † در مقایسه بین گروه دیابتی وگروه غیردیابتی مقادیر P از نظر آماری معنی دار نبود (P > ۰/۰۵) . ** در مقایسه بین گروه دیابتی وگروه غیردیابتی مقادیر P از نظر آماری معنی داربود (P < ۰/۰۵).جهت مقایسه میانگین متغیرها بین دو گروه از آزمون t مستقل استفاده شده است.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

جدول ۲- مقایسه میانگین شاخص ها تن سنجی ، عوامل متابولیک و متغیرهای بیوشیمیایی اندازه گیری شده در مردان وزنان گروه دیابتی وگروه غیر دیابتی

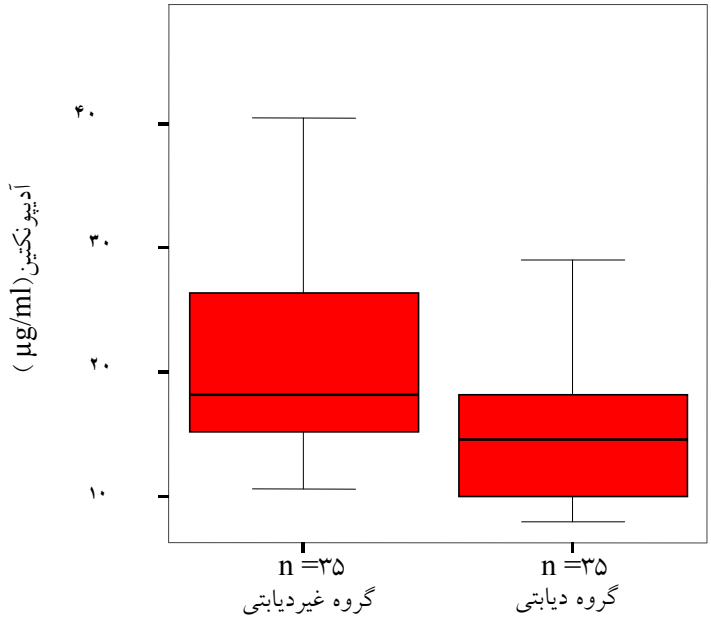
متغیرها	گروه غیر دیابتی		گروه دیابتی	
	مرد (۱۶ = n)	زن (۱۹ = n)	مرد(۱۹ = n)	زن(۱۶ = n)
سن (سال)	۴۴/۷۵ ± ۹ †	۴۱ ±۸ *	۴۶ ± ۵ †	۴۲±۶
وزن(kg)	۱۰۵± ۱۲ **	۸۶ ±۱۱	۹۶ ± ۱۲†	۸۹ ± ۱۲
قد (cm)	۱۷۲ ± ۸**	۱۵۶ ± ۶	۱۷۰ ± ۵†	۱۵۷ ± ۶
نمایه توده بدنی (Kg/m^2)	۳۵/۷۴ ± ۳/۵۷ †	۳۵/۳۷ ± ۴/۵۴	۳۲/۸۳ ± ۳/۳۸**	۳۵/۸۹ ± ۳/۹۷
اندازه دور کمر(cm)	۱۱۵/۷۵ ± ۱۰/۴۹**	۱۰۴/۰۵ ±۹/۱۸	۱۰۹/۴۲ ± ۱۰/۸۰**	۱۰۳/۳۷ ± ۸/۲۸
اندازه دور باسن (cm)	۱۱۶/۷۵ ± ۵/۴۳†	۱۱۷/۶۳ ± ۷/۴۹	۱۱۲/۲۱ ± ۸/۱۴ †	۱۱۴/۸۷ ± ۱۲/۰۶
نسبت دور کمر به دورباسن	۰/۹۸ ± ۰/۰۶ **	۰/۸۸ ± ۰/۰۶	۰/۹۷ ± ۰/۰۶**	۰/۹۰ ± /۰۷
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۱۲۸/۵۶ ± ۱۵/۰۸ †	۱۲۱/۱۰ ± ۱۲/۳۷	۱۳۳/۶۸ ± ۱۶/۴۰ †	۱۲۷/۵۰ ± ۱۳/۲۹
فشار خون د یاستولیک (mmHg)	۸۶/۲۵ ± ۸/۸۵**	۷۳/۱۵ ± ۹/۴۵	۹۰/۰۰ ± ۹/۴۲**	۸۱/۸۷ ± ۹/۸۱
طول مدت دیابت (سال)	---------	----------	۲/۶۳ ± ۱/۶۴†	۳/۲۵ ± ۲/۸۸
قند خون ناشتا(mg/dl)	۹۴/۹۳ ± ۱۰/۲۶××	۸۷/۶۳ ± ۱۲/۲۵	۱۶۷/۰۰ ± ۷۷/۵۷†	۱۵۱/۰۰ ± ۵۶/۰۴
کلسترول تام (mg/dl)	۲۱۱/۰۰ ±۵۹/۹۱†	۲۰۰/۶۸ ± ۵۲/۰۵	۱۷۳/۳۱ ± ۵۲/۲۳ †	۱۸۸/۹۳ ± ۴۱/۷۴
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۷۳/۳۱ ± ۳۱/۲۷†	۱۶۴/۰۰ ± ۴۰/۰۷	۲۰۶/۶۸ ± ۵۶/۷۶ †	۱۷۶/۰۰ ± ۵۰/۵۵
LDL کلسترول (mg/dl)	۱۳۹/۶۸ ±۵۳/۴۵†	۱۲۸/۵۷ ± ۵۰/۵۲	۹۹/۲۱ ±۵۰/۸۷†	۱۱۸/۹۳ ± ۳۷/۴۰
HDL کلسترول (mg/dl)	۳۶/۹۳ ± ۸/۵۲†	۳۹/۴۷ ± ۶/۸۵	۳۳/۱۵ ± ۶/۸۳ †	۳۵/۶۸ ± ۳/۹۲
هموگلوبین گلیکوزیله(درصد)	۵/۲۳ ± ۰/۵۷†	۵/۰۳ ± ۰/۶۲	۷/۵۹ ± ۲/۷۹†	۷/۰۷ ± ۱/۶۵
آدیپونکتین (µg/ml)	۱۷/۸۳ ± ۶/۲۱**	۲۴/۶۳ ± ۱۰/۵۲	۱۲/۶۸ ± ۴/۲۸ **	۱۹/۳۸ ± ۷/۳۳
انسولین (µIU/ml)	۲۱/۰۱ ± ۱۳/۱۸†	۱۶/۵۲ ± ۸/۱۸	/۹۲ ± ۸/۷۰ †	۲۳//۱۲ ± ۱۳/۴۷
شاخص مقاومت به انسولین	۴/۹۶ ± ۳/۳۰†	۳/۶۶ ± ۲/۳۰	۷/۰۴ ± ۴/۹۹ †	۸/۶۲ ± ۶/۸۲
شاخص حساسیت به انسولین	۰/۳۰۵ ± ۰/۰۳ †	۰/۳۲۳ ±۰/۰۲	۰/۳۰۰ ± ۰/۰۲ †	۰/۲۸۸ ± ۰/۰۳
شاخص عملکرد سلول بتا	۲۳۵/۲۰± ۱۵۰/۷۳†	۳۱۳/۹۹ ± ۱۱۱/۱۶	۹۴/۰۹ ± ۷۹/۲۳†	۱۳۹/۶۰ ± ۱۰۷/۸۳

مطالعه از نوع مقطعی بوده است. *مقادیر ± نشانگر Mean ± SD هستند .†در مقایسه بین مردان و زنان هرگروه مقادیر P از نظر آماری معنی دار نبود (P > ۰/۰۵) . ** در مقایسه بین مردان و زنان هرگروه مقادیر P از نظر آماری معنی داربود (P < ۰/۰۵).
جهت مقایسه میانگین متغیرها بین مردان وزنان هر گروه از آزمون t مستقل استفاده شده است.

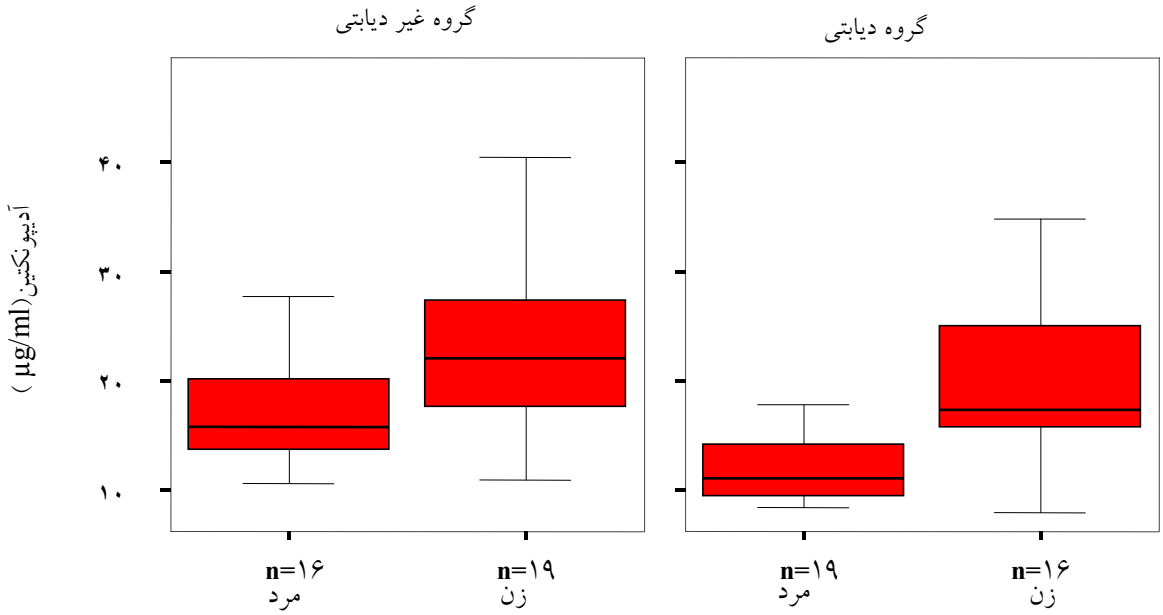
دیابت ۲/۲± ۲/۹ سال بود.۱۱ نفر از افراد دیابتی برای کنترل قند خونشان فقط از متفورمین ، ۵ نفرفقط از گلی‌بنکلامید و ۱۱ نفر ازهردو داروی متفورمین و گلی‌بنکلامید استفاده می کردند. ٦ نفرازافراد دیابتی داروی آتورواستاتین و۲ نفر از ژمفیبروزیل استفاده می کردند. مقایسه میانگین های مربوط به سطوح سرمی گلوکز، کلسترول تام تری گلیسرید، HDL-C ، LDL-C ، HbA_{1c} ، آدیپونکتین ، انسولین ، شاخص HOMA-IR ، شاخص QUICKI وشاخص HOMA-B مردان و زنان گروه دیابتی و غیردیابتی در جدول ۲ آورده شده است.ازنتایج حاصل مشخص گردید که میانگین غلظت های سرمی آدیپونکتین ، کلسترول تام ، کلسترول HDL-C ، شاخصQUICKI و شاخص HOMA-B افراد غیر دیابتی بطور کاملا معنی داری بیشتر از افراد دیابتی بود (P < ۰/۵) . میانگین غلظت قند خون ناشتا (FBS) ، سطح سرمی تری گلیسرید ،LDL-C ، درصد هموگلوبین گلیکوزیله ، فشار خون دیاستولیک وشاخص HOMA-IR نیز در افراد دیابتی بطور کاملا معنی داری بیشتر از افراد غیردیابتی بود(P < ۰/۵) (جدول ۱). میانگین غلظت های سرمی آدیپونکتین افرادغیردیابتی (۲۱/۵۲ ± ۹/۳۵ µg/ml)بطور کاملا معنی‌داری. بیشتر از

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

افـراد دیـابتی (µg / ml ۶/۷۰ ± ۱۵/۷۴) بـود.(نمـودار ۱). همچنین میانگین غلظت های سرمی آدیپونکتین در هـر دو گـروه دیـابتی (µg / ml ۷/۳۳± ۱۹/۳۸ در مقابـل ۴/۲۸ ± ۱۲/۶۸) و غیردیابتی (µg / ml ۱۰/۵۲ ± ۲۴/۶۳ در مقابـل ۶/۲۱ ± ۱۷/۸۳) در زنان بطور کاملا معنی داری بیـشتر از مـردان بـود(P <۰/۰۰۱). (نمـودار۲) بـین میـانگین هـای مربـوط بـه قـد ، وزن، دور کمـر،WHR و فـشار خـون دیاستولیک در مـردان و زنـان در هـر دو گـروه دیـابتی و گـروه غیـر دیـابتی اخـتلاف کـاملا معنـی‌داری وجـود داشت(P<۰/۰۰۱) (جدول ۲). همانطور که انتظار می رفت میانگین شاخص حـساسیت بـه انـسولین (QUICKI) در افـــراد غیـــر دیـــابتی بطـــور کـــاملا معنـــی داری



نمودار ۱- سطوح سرمی آدیپونکتین در افراد دو گروه دیابتی وغیردیابتی (P = ۰/۰۰۴)



نمودار۲- سطوح سرمی آدیپونکتین در مردان و زنان گروه دیابتی (P = ۰/۰۰۲) و گروه غیر دیابتی (P = ۰/۰۳)

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

بیشتر از افراد دیابتی بود (P = ۰/۰۰۴). و برعکس شاخص مقاومت به انسولین(HOMA-IR) در افراد گروه دیابتی بطور کاملا معنی داری بیشتر از افراد گروه غیر دیابتی بود (P = ۰/۰۰۲). همچنین میانگین شاخص عملکرد سلول بتا در افراد غیر دیابتی به‌طور کاملا معنی داری بیشتر از افراد دیابتی بود (P < ۰/۰۰۲).در صورتیکه ، میانگین شاخص عملکرد سلول بتا در افراد دیابتی با کنترل بد(۸۰/۹ ± ۸۸/۱) بطور چشمگیری کمتر از افراد دیابتی با کنترل خوب (۱۰۲/۹ ± ۲۰۰/۷) وP= ۰/۰۰۲) بود.

بحث

هر چند مطالعات قبلی اختلاف سطوح سرمی لپتین را در دوجنس به‌خوبی مشخص کرده اند [۲۶] اما فقط تعدادی از مطالعات و نه تمام آنها اختلاف سطوح سرمی آدیپونکتین را در دو جنس گزارش کرده اند[۲۷و۲۸]. در این مطالعه مشاهده گردید که سطوح سرمی آدیپونکتین افراد چاق مبتلا به دیابت نوع۲ به‌طورکاملا معنی داری پایین تر از افراد چاق غیر دیابتی می باشد. این یافته با یافته‌ها ی Weyer و همکاران و دیگر مطالعات قبلی همخوانی دارد [۲۳و۱۶و۲۹]. Weyer و همکاران از مطالعه خود دو یافته مهم را گزارش کردند: اول ، چاقی و دیابت نوع ۲ با غلظت های پایین آدیپونکتین ارتباط دارند. دوم ، غلظت ها ی سرمی آدیپونکتین با حساسیت به انسولین و انسولینمی ارتباط نزدیک‌تری دارد تا نسبت به چاقی و گلیسمی. بر این اساس پیشنهاد کردند که بخش زیادی از هیپوآدیپونکتینمی در افراد چاق و دیابتی نوع ۲ ناشی از مقاومت به انسولین و یا هیپرانسولینمی می‌باشد.با وجود این‌که در تمام مطالعات قبلی ثابت شده است که بر خلاف افزایش سایر آدیپوکین ها، هماهنگ با افزایش توده چرب بدن ، سطوح خونی آدیپونکتین در افراد چاق نسبت به افراد لاغر بطور متناقض کاهش می یابد [۲۹و۱۶و ۲۳]. به علاوه ، کاهش بیان ژن و ترشح آدیپونکتین بافت چربی در افراد چاق غیر دیابتی و چاق دیابتی در برخی مطالعات[۲۳و ۳۰و ۳۱] اما نه در تمام مطالعات [۳۲] مشخص شده است. اما دلیل این تناقض و اساس مولکولی آن هنوز نامشخص باقی مانده است. با این وجود ، برخی محققان وجود فرایند مهار فیدبک ناشی ازافزایش سایر آدیپوکین ها هماهنگ با افزایش توده چرب تام بدن را پیشنهاد کرده اند. برای مثال مشخص شده است که فاکتور نکروز دهنده آلفا (TNF-α) بیان آدیپونکتین، آدیپوسیت های موجود در محیط کشت را کاهش می دهد [۳۳]. Makoto وهمکاران پیشنهاد کردندکه سطوح سرمی آدیپونکتین ممکن است توسط برخی عوامل قویتر و با توانایی غلبه بر سرکوب ناشی ازTNF-α ، کنترل گردد [۳۴]. احتمال دیگر این رخداد ، ممکن است کاهش اعمال متابولیسمی آدیپوسیت ها همزمان با پیر شدن یا هیپرتروفی آنها باشد. برای مثال مشاهده شده است که رده سلول های 3T3-L1 مسن تر، تری گلیسرید بیشتری دارند و نه تنها نسبت به انسولین مقاومتر هستند، بلکه نسبت به آدیپوسیت‌های، جوان بیان ژن آدیپونکتین نیز در آنها کاهش می یابد[۳۵].Degewa-Yamauchi و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که دگزامتازون بطور چشمگیری آزادشدن آدیپونکتین از آدیپوسیت های انسانی را مهار می کند. بر این اساس پیشنهاد کردند که کاهش سطوح سرمی آدیپونکتین در افراد چاق حداقل بخشی ناشی از کاهش سنتز آدیپونکتین توسط آدیپوسیت ها می باشد و در این فرایند TNF-α نقش اندکی دارد[۳۶] .تاکنون مشخص شده است که گلوکوکورتیکوییدها یکی از تنظیم کنندگان مهم عملکرد آدیپوسیت ها می باشند و اختلال در کنترل متابولیسم گلوکوکورتیکوییدها با مهارآنزیم ۱۱- بتا هیدروکسی استروید دهیدروژناز(11-β-HDH) بافت چربی، در چاقی نقش دارد [۳۷]. پس از۲۴ ساعت تیمار آدیپوسیت های زیرجلدی افراد چاق با دگزامتازون ، آزاد شدن آدیپونکتین بطور چشمگیری مهار می شود ، بنابراین این هورمون در مهار آدیپونکتین در محیط داخل نیزمی تواند نقش داشته باشد. Hoffstedt و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که هرچند ترشح آدیپونکتین از بافت چربی زیرجلدی افراد چاق کاهش می‌یابد، اما به نظر می رسد که میزان ترشح تنها نقش اندکی در تنوع غلظت های سرمی آدیپونکتین داشته باشد. و دیگر احتمال ممکن ، افزایش استفاده و یا افرایش تجزیه مولکول های آدیپونکتین

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

موجـود در گـردش خـون افـراد چـاق مـی باشـد [۳۸]. درمطالعه ما با استفاده از روش HOMA مشاهده گردید که شاخص مقاومت به انسولین افراد دیابتی بیشتر از افراد غیـر دیابتی و بر عکس شاخص حساسیت به انسولین کمتر مـی باشد. از طرف دیگر شاخص عملکرد سـلول بتـا در افـراد غیر دیابتی بطور کاملا معنی داری بیشتر از افراد دیابتی بود (P <۰/۰۰۲). همچنین شاخص عملکرد سلول بتا درافـراد دیابتی با کنترل بد بطور چشمگیری کمتر از افراد دیابتی با کنترل خوب بوده است و این موضوع نشان مـی دهـد کـه اختلال عملکرد سلول ها ی بتا در زیر گروه با کنترل بـد از زیر گروه با کنترل خوب ، بیشتر بوده است و افـراد دیـابتی به نوعی دچـاراختلال عملکـرد سـلول بتـا و مقـاوم‌تـر بـه انسولین هستند. این دو موضـوع بـه نحـوی کمبـود نـسبی انسولین را در گروه دیابتی نشان می دهـد. از نقـاط قـوت مطالعه ما اینست که اخـتلاف سـطوح سـرمی آدیپـونکتین افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد چاق غیر دیـابتی را به تفکیک زن و مرد همسان از نظر سـن ، جـنس و نمایـه توده بدن بررسی نموده است. درمطالعه ما مـشاهده گردیـد که درهر دو گـروه دیـابتی و غیـر دیـابتی سـطوح سـرمی آدیپونکتین در زنان بیشتر ازمردان می باشد . ایـن اخـتلاف احتمالا ناشی از اثر هورمون ها ی جنسی در کنترل سـنتز و ترشح اشکال مختلف آدیپونکتین در دو جنس مخالف مـی باشد .این یافته نیز بایافتـه هـای دیگـر محققـان همخـوانی دارد.Page وهمکاران در مطالعه خود برای اولین بـار ثابـت کردنـد کـه القـای کمبـود تـستوسترون بطـور تجربـی، آدیپونکتین موجود در گردش خون را افزایش می دهـد، در صورتی که غلظت های فراتر از غلظـت‌هـای فیزیولوژیـک تستوسترون ،بیان آدیپونکتین در مردان سالم را سرکوب می کند و نتیجه گرفتند که تستوسترون یا متابولیت های فعـال آن ویا هردو ، غلظت های خونی آدیپـونکتین را کـاهش و تجویز آندروژن غلظت های پایه آدیپونکتین را نیـز کـاهش می دهد[۳۹]. Xu و همکاران در مطالعه ای برای اولین بار ثابت کردند که تستوسترون بطـور انتخـابی سـطوح خـونی آدیپونکتین با وزن مولکولی بالا (HMW) را با مهار ترشـح آن از آدیپوسیت‌ها، کاهش می دهد و بیان کردند این یافتـه می‌تواند توضیح منطقی بـرای مقـادیر مختلـف آدیپـونکتین موجود در دو جنس مخالف در انسان‌ها و جوندگان باشـد همچنین مهار انتخـابی آدیپـونکتین بـا وزن مولکـولی بـالا (HMW) توسـط تـستوسترون ممکـن اسـت در اخـتلاف سطوح سرمی آدیپونکتین موجود در مـردان و زنـان نقـش داشته باشد و تا حدودی می‌توانـد توضـیح دهـد کـه چـرا مـردان نـسبت بـه زنـان بـرای مقاومـت بـه انـسولین و آترواسـکلروز در معـرض خطـر بیـشتری هـستند[۴۰]. همچنین در این مطالعـه مـشاهده گردیـد زمانیکـه سـطوح سرمی آدیپونکتین بـالاتر مـی‌باشـد(گـروه شـاهد) سـطوح سرمی انسولین و شاخص مقاومت به انـسولین پـایین‌تـر و وضعیت پروفایل لیپید مناسب‌تر مـی‌باشـد. بـا ایـن وجـود مشخص نیست که آیا آدیپونکتین سبب کاهش مقاومت بـه انسولین و بهتر شدن وضعیت پروفایل می گـردد یـا اینکـه کاهش مقاومت به انسولین و یا پروفایل لیپیـد مناسـب‌تـر ، سبب افزایش سطوح سرمی آدیپونکتین می شـوند. هرچنـد بیشتر مطالعات بر احتمـال اینکـه آدیپـونکتین مقاومـت بـه انسولین را کاهش وحساسیت به انسولین را افزایش دهـد ، تاکید دارنـد. Yamauchi و همکـاران در مطالعـه ای ثابـت کردند که با القای چاقی از طریق افزایش مـصرف چربـی ، میزان بیان و سطوح سرمی آدیپونکتین کـاهش و منجـر بـه مقاومت به انسولین می شود. از طرفی تجـویز آدیپـونکتین نوترکیب به افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ یا افرادی با سـطوح پایین آدیپونکتین به دلیل عوامل ژنتیکی یا محیطی ، ممکـن است نمونه ای از یک راهبرد درمانی جدید برای مقابلـه بـا مقاومت به انـسولین و دیابـت نـوع ۲ باشـد. آنهـا در ایـن خصوص برای آدیپونکتین چندین فایده درمانی تصور کرده اند: ۱- آدیپونکتین علاوه بر داشتن اثرات ضـد دیابتیـک و کاهش دهنده لیپید ، ممکن است به عنوان یک فاکتور ضـد التهابی از ایجاد آتروژنز نیز جلوگیری کنـد.۲-اثـرات ضـد دیابتیک آدیپونکتین بدون افزایش وزن بـدن مـی باشـد.۳- برخلاف ارتباط معمول چـاقی بـا انـسولین و مقاومـت بـه لپتین ، هیچگونه مقاومتی نـسبت بـه آدیپـونکتین در مـدل های چاق و دیابت نـوع ۲ مـشاهده نـشده اسـت [۴۱]. در نتیجـه مـی تـوان گفـت کـرد کـه احتمالاسـطوح سـرمی آدیپونکتین در تمام انواع انسانی مبتلا به دیابت نـوع ۲ در مقایسه با افراد غیر دیابتی پایین تر اسـت. احتمـالا سـطوح

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

سرمی آدیپونکتین در ارتباط پاتوفیزیولوژی چاقی با دیابت نوع ۲ نقش دارد. بنابراین انجام مطالعات جمعیتی و آینده نگر جهت بررسی تغییرات سطوح سرمی آدیپونکتین (به‌ویژه شکل با وزن مولکولی بالای آدیپونکتین موجود درسرم) و ارتباط آن با شاخص های مقاومت به انسولین و دیگر عوامل تنظیم کننده هوموستازکربوهیدرات و لیپید در افراد مستعد به اضافه وزن وچاقی که در معرض خطر ابتلا به دیابت نوع۲ هستند، توصیه می گردد. همچنین مطالعات تجربی و در سطح مولکولی همراه با بررسی اثر عوامل موثر در تنظیم ترشح آدیپونکتین جهت مشخص شدن اساس مولکولی کاهش سطوح سرمی آن در افراد مبتلا به دیابت در مقایسه با افراد غیر دیابتی ضروری بنظر می رسد.

سپاسگزاری

هزینه انجام این مطالعه از طریق مرکز تحقیقات علوم تغذیه دانشگاه علوم پزشکی وخدمات بهداشتی – درمانی تبریزو مرکز تحقیقات غدد درون ریز ومتابولیسم ، دانشگاه علوم پزشکی وخدمات بهداشتی – درمانی تهران تامین شده است. نویسندگان از همکاری تمامی افرادی که در این طرح شرکت کردند نهایت قدردانی وتشکر را دارند.

مآخذ

1. Gerich JE.the genetic basis of type 2 diabetes mellitus impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity (Review). *Endocr Rev* 1998; 19: 491-503.
2. Verhart JE, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 235.
3. Unahashi t, Nakamura t, shimomura I, Maed k, Kuriyama h, Takahashi M, et al. Role of Adipocytokines on the Pathogenesis of Atherosclerosis in Visceral Obesity . *Int Med* 1999; 38: 202-206.
4. Matsuzawa y, Funahashi t, nakamura t. molecular mechanism of metabolic syndrome x: contribution of adipocyte-derived bioactive substances. *Ann NY Aca Sci* 1999; 892: 146-154.
5. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46:3–10.
6. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor-α inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91:4854–4858.
7. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible line between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46:860–867.
8. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohammed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148:209–214.
9. Weyer C, Tataranni PA, Pratley RE. Insulin action and insulinemia are closely related to the fasting complement C3, but not acylation-stimulating protein concentration. *Diabetes Care* 2000; 23:779–785.
10. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose-specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221:286–289.
11. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes* 2000;24:861–868.
12. Berg AH, Combs TP, Scherer PE:ACRP30/adiponectin:an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13: 84-89.
13. Goldstein BJ, and. Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2563–2568.
14. Holst D, and Grimaldi PA. New factors in the regulation of adipose differentiation and metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 241–245.
15. Gil-Campos M, Canete RR, and Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004;23 : 963–974.
16. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE et al.Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes:close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-1935.
17. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46: 459–469.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

18. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003; 26: 1745–1751.
19. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann M , Ristow M , Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361 : 226–228.
20. Kumada M, Kihara S , Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23 :85–89.
21. Matsubara M, Maruoka S Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2764–2769.
22. Zoccali C, Mallamaci F , Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Bonanno G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13 :134–141.
23. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, and Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-α expression. *Diabetes* 2003;52: 1779–1785.
24. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF Turner RC.Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 2004; 30 :412-419.
25. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402 – 2410.
26. Fischer S, Hanefeld M, Haffner SM, Fusch C, Schwanebeck U,Kohler C et al.Insulin-resistant patients with Type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass. *Acta Diabetol* 2002;39: 105–10.
27. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H,Nagaretani H et al.Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51: 2734–41.
28. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K et al.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. *Clin Sci (Lond)* 2002;103: 137–42.
29. Hotta K, Funahashi T,Arita Y, Takahashi M, Matsuda M,Okamaoto et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20 : 1595-1599.
30. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10697-703.
31. Lihn As, Bruun JM, He G, Pedersen SB, Jensen PF, Richelsen B. lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 219 :9-15.
32. Yang WS, Chen MH, Lee WJ et al.Adiponectin mRNA levels in the abdominal adipose depots of nondiabetics women. *Int J Obes relat Metab Disord* 2003; 27 :896-900.
33. Wang B, Jenkins JR, Trayhurn P.Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: integrated response to TNF-alpha. *AM J Physiol Endocrinol Metab* 2005 ; 288 (4) : E731-E740.
34. Makoto D, Toshihid E ,Tamotsu S , Wataru K , Akihiko H , HiroshI Y et al. Decreased Serum Levels of Adiponectin Are a Risk Factor for the Progression Type 2 Diabetes in the Japanes Population. *Diabetes Care* 2003; 26 :2015–2020.
35. Yu YH, Zhu H.Chronological changes in metabolism and functions of culture adipocytes:a hypothesis for cell aging in muture adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004 ;286 (3) : E402-E410.
36. Degawa-Yamauchi M, Moss KA, Bovenkerk JE, Shankar SS,Morrison CL, Lelliott CJ et al.Regulation of adiponectin expression in human adipocytes:effects of adiposity , glucocorticoids , and tumor necrosis factor α. *Obesity Research* 2005; 13(4) : 662-669.
37. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clic Endocrinol Metab* 2004; 89:2548-56.
38. Hoffstedt J, Arvidsson E, Sjo Lin E, Wåhle N K, Arner P. Adipose Tissue Adiponectin Production and Adiponectin Serum Concentration in Human Obesity and Insulin Resistance. *J Clic Endocrinol Metab* 2004; 89(3):1391–1396.
39. Page ST, Herbst KL, Amory AD, Braley CD, Alvin AM et al .Testosterone admonistration suppresses adiponectin levels in men. *J Andrology* 2005; 26(1) :85-92.
40. Xu A, Chan K, Hoo R, Wang Yu, Tan K, Zhang J et al .Testoterone selectively reduces the high molecular weight from of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 280(18):18073-18080.
41. Yamauchi et al. The fat- derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophyand obesity. *Nature Medicine* 2001; 7: 914-946.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]