

بررسی ارتباط دو پلی مورفیسم ژن آدیپونکتین (-11391 G/A) ($+45\text{ T/G}$) با دور کمر و دیابت نوع ۲ در یک جمعیت ایرانی

یلدا رومی^۱، مهسا محمد آملی^۱، شیرین حسنی رنجبر^{۱*}، پریسا بالای^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 برهم کنش ژنتیک (پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در ژن آدیپونکتین) با عوامل محیطی (چاقی) باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی احتمال همراهی دو پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی ژن آدیپونکتین در موقعیت‌های $+45$ و -11391 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 پلی مورفیسم $+45\text{G/T}$ ژن آدیپونکتین با دور کمر مشاهده نکردیم. در افراد دیابتی بالای ۴۰ سال همراهی معنی‌داری بین افزایش دور کمر با پلی مورفیسم -11391 G/A ژن آدیپونکتین مشاهده شد ($P=0/024$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد نقش پلی مورفیسم $+45\text{ T/G}$ در ایجاد دیابت نوع ۲ غیر وابسته به چاقی شکمی باشد و نقش پلی مورفیسم -11391 G/A در ایجاد دیابت نوع ۲ در سن بالای ۴۰ سال وابسته به چاقی شکمی (دور کمر >90) است.

واژگان کلیدی: آدیپونکتین، پلی مورفیسم، 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

مقدمه

امروزه چاقى وابسته به تغذيه و ايجاد سندرم متابولىك به عنوان يك مشكل بهداشتى جهانى مطرح است [۲،۱]. آديپونكتين يك آديپوكاين است كه بطور اختصاصى از بافت چربى تمايز يافته ترشح مى شود و سطح پلاسماي آن با افزايش توده چربى به صورت معكوس كاهش مى يابد [۳،۴]. و اثرات متابولىك بر متابولىسم چربى و گلوکز [۵]، اثرات ضد التهاب [۳] و آنتى آتروژنيك دارد [۶] و اين اثرات را از طريق حساس كردن بدن به انسولين اعمال مى كند [۷،۸]. طى مطالعات متعددى سطح پلاسماي آديپونكتين در چاقى مدل هاى حيوانى [۹،۱۰] و انسان خصوصاً احشايى كاهش يافته است [۱۱-۱۳]. كاهش آديپونكتين در پلاسم و وابسته به عوامل متعددى است از جمله كاهش توليد و يا افزايش پاكسازى از خون (كليرانس) توسط كبد.

علاوه بر عوامل ژنتيكي مؤثر بر سطح پلاسماي آديپونكتين (مثل پلى مورفيسم هاى تك نوكلئوتيدى ژن آديپونكتين)، عوامل محيطى مثل حذف رژيم غذايى پرچرب كه كليرانس آديپونكتين را به تاخير مى اندازد [۱۴] و رژيم غنى از كربوهيدرات كه با سطوح پايين آديپونكتين ارتباط دارد [۱۵] نيز به نظر مى رسد بر سطوح آديپونكتين اثرگذار باشند. اگرچه راجع به اثر رژيم در سطوح آديپونكتين كمتر مطالعه شده است اما بررسى ها نشان مى دهد اين ميزان از رژيم هاى طولانى مدت (نه کوتاه مدت) اثر مى پذيرد [۱۶،۱۷]. در برخى مطالعات ارتباط بين پلى مورفيسم هاى تك نوكلئوتيدى ژن آديپونكتين (SNPs) با سطوح پلاسماي آديپونكتين بررسى و تأييد شده است [۱۸-۲۰]. فرضيه اين است كه بروز عوارضى مانند ديابت نوع ۲ در واقع ناشى از اثر تجمعى اختلال ژنتيكي (SNPs ژن آديپونكتين) با عوامل محيطى (چاقى) مى باشد [۲۱-۲۳]. همراهى برخى پلى مورفيسم هاى ژن آديپونكتين در افراد لاغر با ابتلا به ديابت نوع ۲ از نظر آمارى بى معنى است [۲۴]. البته ارتباط پلى مورفيسم هاى مختلف ژن آديپونكتين با ديابت نوع ۲ و چاقى در جمعيت هاى مختلف متفاوت است [۲۵-۲۸]. ژن آديپونكتين پلى مورفيسم هاى گوناگونى دارد كه بطور وسيع مورد مطالعه قرار گرفته اند كه شامل G/A ۱۱۳۹۱- و G/C

۱۱۳۷۷- و +۴۵T/G و ۲۷۶G/T مى باشند [۲۹]. هدف از اين مطالعه بررسى ارتباط بين پلى مورفيسم هاى ۲ منطقه شايع ژن آديپونكتين (+۴۵ و -۱۱۳۹۱) با دور كمر (شاخص چاقى شكمى) و ديابت نوع ۲ در يك جمعيت ايرانى است.

روش ها

جمعيت مورد مطالعه

روش مطالعه، مورد شاهدهى است. گروه مورد شامل ۲۴۳ بيمار ديابتى نوع ۲ است كه بطور تصادفى از مراجعه كنندگان به كلينيك ديابت شهر رفسنجان انتخاب شده اند و گروه شاهد شامل ۱۷۳ فرد سالم است كه از جمعيت سالم همان شهر انتخاب شده اند. (جمعيت مورد مطالعه همان جمعيت مورد بررسى در ۲ مطالعه قبلى گروه است) [۲۵،۳۰]. معيارهاى ورود به مطالعه: ابتلا به ديابت نوع ۲، سن بالای ۳۰، نژاد فارس و معيارهاى خروج از مطالعه: ابتلا به ديابت نوع ۱ و نژاد غير فارس بودند.

تشخيص ديابت براساس معيارهاى انجمن ديابت آمريكا گذاشته شد [۳۱]. پس از اخذ رضایت نامه، ابتدا يك پرسشنامه در خصوص اطلاعات فردى و دموگرافيك براى شركت كنندگان تكميل شد. سنجش دور كمر در حالت ايستاده و توسط يك همكار ثابت براساس اندازه گيرى وسيع ترين ناحيه لبه تحتانى دنده تحتانى و كرست ايلياك و با واحد سانتى متر صورت گرفت و معيار چاقى شكمى به عنوان عامل خطر ابتلا به ديابت نوع دو با توجه به نتايج مطالعات قبلى در آسيا، دور كمر بيش از ۹۰ سانتى متر در نظر گرفته شد [۲۲،۳۵-۳۲]. از افراد تحت مطالعه نمونه خون در لوله حاوى ETDA به ميزان ۵-۳ cc به منظور نگهدارى در دماى ۲۰- درجه سانتى گراد و استخراج DNA آن تهيه شد. مطالعه حاضر توسط كميته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشكى تهران مورد تأييد قرار گرفت.

گردد. همه روش‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار STATA ویرایش ۸ و SPSS ویرایش ۱۵ انجام شد.

یافته‌ها

در مطالعه ما میانگین \pm انحراف معیار استاندارد (SD) سن بیماران 53 ± 10 و گروه کنترل 4 ± 51 سال بود. مقادیر استاندارد دور کمر در گروه مورد 9 ± 91 و در گروه شاهد 11 ± 97 سانتی‌متر بود. در دو گروه دیابتی و غیر دیابتی تفاوت فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف موقعیت $+45$ ژن آدیپونکتین در مقایسه افراد دارای دور کمر بالای 90 با دور کمر پایین 90 از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۱). همچنین در مورد ژنوتیپ‌های موقعیت -11391 نیز نتایج به همین گونه بود (جدول ۱). همین بررسی در افراد بالای 40 سال نیز انجام شد که نتایج در جایگاه $+45$ به همین شکل فاقد اعتبار آماری بود (جدول ۲). ولی در موقعیت -11391 تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت (جدول ۲) به این معنی که در افراد بالای 40 سال فراوانی ژنوتیپ GG مربوط به پلی مورفیسم -11391 در بیماران دارای دور کمر بالای 90 به طور معنی‌داری بیشتر از افراد دارای دور کمر پایین از 90 cm بود ($OR: 3/61$, $CI: 1/01-16$; $P=0/02$).

استخراج DNA و آنالیز مولکولی پلی مورفیسم ژن آدیپونکتین

DNA از نمونه خون جمع‌آوری شده در لوله حاوی EDTA و با استفاده از روش salting out استخراج شد. آنالیز مولکولی پلی مورفیسم T/G $+45$ ژن آدیپونکتین به روش گزارش شده توسط Schaffer و همکاران انجام گرفت [۳۶]. برای آنالیز مولکولی پلی مورفیسم G/A -11391 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 137 و 26 جفت باز (bps) در حضور آلل A شد. محصولات هضم بر روی ژل آگارز $3/5\%$ که با اتیدیدوم 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) 95% تخمین زده شد. میزان معنی‌دار بودن با آزمون Chi-square و فیشر (Fisher exact analysis) محاسبه

جدول ۱- فراوانی ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم G/A -11391 ، T/G $+45$ ژن آدیپونکتین در دو گروه بیماران دیابتی و غیر دیابتی تفکیک شده بر اساس شاخص دور کمر

	بیماران غیر دیابتی			بیماران دیابتی			
	Total	WC ≤ 90	WC > 90	Total	WC ≤ 90	WC > 90	
	99(69/23)	23 (58/97)	76(73/07)	165(70/81)	74(69/81)	91(71/65)	TT
$+45$	37(25/87)	12(30/76)	25(24/53)	61(26/18)	28(26/41)	33(29/9)	TG
	7(4/89)	4(10/2)	3(2/8)	7(3)	4(3/77)	3(2/36)	GG
	143(100)	39 (100)	104(100)	233(100)	106(100)	127(100)	Total
	72(50/93)	31(93/93)	41(93/18)	219(93/19)	96(89/71)	123(96/09)	GG
	5(6/49)	2(6/06)	3(6/81)	15(6/38)	11(10/28)	4(3/12)	GA
				1(0/42)	0(0)	1(0/78)	AA -11391
	77(100)	33(100)	44(100)	235 (100)	100(107)	128 (100)	Total

*No significant differences were observed.

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

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

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 پلی مورفیسم های C ۱۱۳۷۷- و T ۲۷۶ + با چاقی شدید یافت شد. هاپلوتایپ های مرتبط با چاقی با سطوح بالای آدیپونکتین سرم همراه بودند که پیشنهاد دهنده ارتباط بین هایپر-آدیپونکتینمیا با وزن گیری بود. همچنین در این بررسی پلی مورفیسم G/A ۱۱۳۹۱- با میزان بالاتر سطح سرمی آدیپونکتین در کودکان چاق همراه بود و به عنوان یک پیشنهاد گفته شده که شاید پلی مورفیسم A ۱۱۳۹۱- فعالیت ACDC (Adipocyte collagen domain-containing) را زیاد می کند [۲۰]. همچنین در یک بررسی در دانمارک ارتباط بین پلی مورفیسم A ۱۱۳۹۱- و چاقی شکمی دیده شده است [۲۷].

در یک بررسی دیگر در جمعیت هیسپانیک ۱۸ پلی مورفیسم 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 شده اند که بین ۷ پلی مورفیسم با چاقی ارتباط پیدا شد. این ارتباط در پلی مورفیسم های ناحیه پرموترژن بارزتر بود [۳۸].

در یک جمعیت کره ای غیر دیابتیک بین پلی مورفیسم های +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 معنی دار بین پلی مورفیسم +۴۵ و افزایش دور کمر در

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

بحث

هدف از این مطالعه، بررسی اثر دو پلی مورفیسم 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) ATP III اندازه دور کمر بیشتر از ۱۰۲ برای مردان و بیش از ۸۸ برای زنان چاقی شکمی در نظر گرفته می شود 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 آسیای شرقی خصوصاً جمعیت ایرانی عدد بیشتر از ۹۰ سانتی متر به عنوان چاقی شکمی در نظر گرفته شد [۲۲، ۲۳، ۳۲، ۳۵]. 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 پلی مورفیسم A ۱۱۳۹۱- در یک بررسی روی جمعیت فرانسوی تایید شده است در این بررسی اثرات پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی G/G ۱۱۳۷۷- و G/A ۱۱۳۹۱-

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 پلی مورفیسم G/A ۱۱۳۹۱- تایید شده است چون اثر افزایش وزن آن در بالای ۴۰ سال از نظر آماری معنی دار بود. نهایتاً به نظر می‌رسد تکرار بررسی در یک جمعیت بزرگتر از نظر افزایش اعتبار نتایج بدست آمده مفید باشد. بررسی اثر سایر پلی مورفیسم‌های شایع در جمعیت ایران بر روی BMI و دور 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 علی‌ابن‌ابیطالب 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.

تناقض است. مشابه یافته مطالعه جمعیت کره‌ای در یک جمعیت ایتالیایی نیز تایید شده است که در این مطالعه نیز بین پلی مورفیسم +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 پلی مورفیسم 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 پلی مورفیسم‌های ژن آدیپونکتین وابسته به حضور چاقی همزمان است. یعنی این عوارض در افراد لاغر واجد این پلی مورفیسم‌ها 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 پلی مورفیسم G/A ۱۱۳۹۱- در ژن آدیپونکتین در جمعیت ایرانی بالاتر است. که مشابه نتایج مطالعات فرانسوی [۲۰] و دانمارکی [۲۷] و هیسپانیک [۳۸] می‌باشد. اما در مورد پلی مورفیسم T/G +۴۵ این نتیجه بدست نیامد مانند نتایج

مأخذ

1. Reaven, G.M. The Insulin resistance syndrom: Definition and dietary approach 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 Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-2556.
6. Lara-Castro C, FuY, Chung BH, Gravy WT. Adiponectin and the metabolic syndrome: 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 adipocyte-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-driven Protein, predicts future insulin-resistance: two-year fallow up study in Japa-

- nese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 87-90.
14. Nils Halberg, Todd D. Schraw, Zhao V. Wang et al. Systemic fate 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, Hickey MS. 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, Oconnell J Ret al. Linkage of plasma adiponectin levels to 3q27 explained by association with variation in the APM1 gene. *Diabetes* 2005; 54: 268-274.
 19. Heid IM, Wagner SA, Gohlke H et al. Genetic architecture of the APM1 gene and its influence on adiponectin plasma levels and parameters of the metabolic syndrome in 727 healthy caucasians. *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, Gulay Hergenc, Dursun Dursunoglu et al. Relatively high levels of serum adiponectin in obese 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 Hadaeigh 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, Martin J. Polymorphisms in adiponectin receptor genes ADIPOR1 and 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, Kim JY, Jeong YJ, Park S, Ahn CM, Lee JH. 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, Martin J, Whittall R, 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. Follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2003; 26(11):3160-7
 32. Farzad Hadaeigh, Mohammad-Reza Bozorganesh 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 CD et 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.