

بررسی همراهی پلی مورفیسم‌های ژن آدیپونکتین با متغیرهای تن سنجی و فشار خون برحسب جنس در یک جمعیت ایرانی

عذرا طباطبایی ملاذی^۱، شیرین حسینی رنجبر^{۱*}، مهسا محمدآملی^۱، رامین حشمت^۱، محمدعلی سجادی^۱، پریسا بالایی^۱،
ابراهیم رضازاده^۱، پروین امیری^۱، مهسا نمک‌چیان^۱، جواد توکلی‌بزاز^۱، باقر لاریجانی^۱

چکیده

مقدمه: همراهی پلی مورفیسم‌های ژن آدیپونکتین با چاقی، سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ در مطالعات قبلی مشاهده شده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی احتمال همراهی پلی مورفیسم‌های ژن آدیپونکتین در جمعیت دیابتی و سالم ایرانی برحسب جنس انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه ۲۴۳ بیمار دیابتی و ۱۷۳ فرد سالم از شهر رفسنجان، به روش مورد - شاهدهی به منظور تعیین احتمال همراهی پلی مورفیسم‌های T/G + ۴۵ و G/A - ۱۱۳۹۱ ژن آدیپونکتین با نمایه توده بدنی (BMI)، دور کمر و فشار خون در دو جنس زن و مرد، مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: همراهی معنی‌داری بین پلی مورفیسم‌های T/G + ۴۵ و G/A - ۱۱۳۹۱ ژن آدیپونکتین با فشار خون سیستولی یا دیاستولی بر حسب جنس مشاهده نشد. در مردان حامل آلل T پلی مورفیسم +۴۵ T/G همراهی معنی‌داری با BMI (P = ۰/۰۱۸) داشت. همراهی معنی‌داری بین آلل G پلی مورفیسم -۱۱۳۹۱ G/A با نمایه توده بدنی در مردان (P = ۰/۰۴۱) و با دور کمر در زنان (P = ۰/۰۳۸) وجود داشت.

نتیجه‌گیری: ما هیچگونه همراهی معنی‌داری بین پلی مورفیسم‌های T/G + ۴۵ و G/A - ۱۱۳۹۱ ژن آدیپونکتین و پرفشاری خون برحسب جنس مشاهده نکردیم. آلل G پلی مورفیسم +۴۵ T/G و آلل A پلی مورفیسم -۱۱۳۹۱ G/A آلل‌های محافظت کننده در برابر افزایش وزن بدن در هر دو جنس بودند، ولی هر دوی این تأثیرات فقط در مردان قابل ملاحظه بود. در ضمن آلل‌های فوق، اثر حمایتی در برابر افزایش دور کمر در هر دو جنس داشتند، ولی نقش حمایتی آلل A پلی مورفیسم G/A - ۱۱۳۹۱ در برابر افزایش دور کمر فقط در زنان از نظر آماری معنی‌دار بود. به نظر می‌رسد که همراهی بین این پلی مورفیسم‌ها و افزایش وزن یا دور کمر در جمعیت ایرانی، توزیع جنسی خاصی دارد.

واژگان کلیدی: آدیپونکتین، پلی مورفیسم، نمایه توده بدنی، پرفشاری خون، جنس

۱- مرکز تحقیقات غدد درون ریز 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، تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷ - ۰۲۱ - ۸۸۲۲۰۰۵۲، نمابر: ۰۲۱، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

مقدمه

آدیپونکتین، یک هورمون مشتق شده از آدیپوسیت‌هاست که تأثیر متابولیکی بر متابولیسم گلوکز و چربی دارد و این اثر را از طریق بهبودی عملکرد انسولین ایفا می‌کند [۱، ۲]. سطح آدیپونکتین موجود در گردش خون ۳۰-۳ μg/ml [۳] است و این میزان برحسب سن و جنس متفاوت است؛ به طوری که میزان آدیپونکتین سرم با افزایش سن [۴] بیشتر شده و در زنان نیز بیشتر از مردان [۵] است. به نظر می‌رسد که این توزیع جنسی ناشی از اثر مستقیم آندروژن‌ها بر سنتز آدیپونکتین [۶] باشد. سطح سرمی آدیپونکتین با نمایه توده بدنی (BMI) [۷-۹]، دور کمر [۱۰]، دیابت نوع ۲ [۱۱]، معیارهای سندرم متابولیک [۷، ۸، ۱۰ و ۱۲-۱۵] همراهی منفی و با کاهش وزن [۱۶] همراهی مثبت دارد.

ژن آدیپونکتین، پلی مورفیسم‌های گوناگونی دارد. شیوع این پلی مورفیسم‌ها در بعضی جمعیت‌ها مانند اروپا، آمریکای شمالی و ژاپن [۱۷] مطالعه شده است. پلی مورفیسم‌هایی که به میزان وسیعی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۱۷] شامل G/A -۱۱۳۹۱، -۱۱۳۷۷ C/G، +۴۵ T/G، +۲۷۶ G/T می‌باشند. هر چند که این پلی مورفیسم‌ها، همراهی با سندرم متابولیک، دیابت نوع ۲ و بیماری قلبی - عروقی را نشان داده‌اند، نتایج این مطالعات در جمعیت‌های گوناگون متفاوت بوده است. به‌عنوان مثال در یک بررسی در فرانسه، مشاهده شد که G -۱۱۳۹۱، یک هاپلوتیپ خطرناک برای ابتلا به دیابت [۱۸، ۱۹] است ولی در مطالعه دیگری در فرانسه، هاپلوتیپ G، آلل محافظتی [۲۰] بود. Hu و همکاران [۲۱] هیچ‌گونه همراهی بین پلی مورفیسم‌های +۴۵ T/G و +۲۷۶ G/T با دیابت نوع ۲ نیافتند. در این مطالعه، همراهی بین +۲۷۶ G/T و دیابت نوع ۲ بعد از همسان‌سازی با عوامل خطرناک دیابت مشاهده شد. در مطالعه دیگری در سرخپوستان دیابتی قبيله Pima، هیچ‌گونه همراهی بین پلی مورفیسم‌های ژن آدیپونکتین و دیابت نوع ۲ مشاهده نشد [۲۲]. در مطالعه گذشته‌نگری که توسط عده‌ای از نویسندگان مقاله حاضر در یک جمعیت ایرانی انجام شده بود [۲۳]، هیچ‌گونه همراهی بین پلی مورفیسم‌های +۴۵ T/G و -۱۱۳۹۱ G/A ژن آدیپونکتین و دیابت نوع ۲ مشاهده نشد. در واقع این نتایج، مشابه نتایج حاصل از مطالعه Lee و همکاران [۲۴] بود که

در یک جمعیت کره‌ای و به‌منظور بررسی فراوانی پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNPs¹) +۴۵ T/G و پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی +۲۷۶ G/T انجام شد. در مطالعه‌ای دیگر [۲۵]، دیده شد که همراهی مشاهده شده بین بعضی از پلی مورفیسم‌های ژن آدیپونکتین با دیابت نوع ۲، بسته به جنس متفاوت است. هدف از مطالعه حاضر بررسی همراهی بین پلی مورفیسم‌های +۴۵ T/G و -۱۱۳۹۱ G/A ژن آدیپونکتین با نمایه توده بدنی، دور کمر و فشارخون در یک جمعیت ایرانی و برحسب توزیع جنسی است.

روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

این مطالعه به روش مورد-شاهدی و به منظور مقایسه ۲۴۳ بیمار دیابتی نوع ۲ با ۱۷۳ فرد سالم صورت گرفت. بیماران به‌طور تصادفی از مراجعه کنندگان به کلینیک دیابت شهر رفسنجان و افراد سالم نیز از جمعیت سالم همان شهر انتخاب شدند (جمعیت مورد بررسی همان جمعیت مورد مطالعه در مطالعه قبلی ما بود) [۲۶]. معیارهای ورود افراد به مطالعه شامل ابتلا به دیابت نوع ۲، سن ≥ 30 سال و نژاد فارس بودند. معیارهای خروج از مطالعه شامل افراد دیابتی نوع ۱ و افراد غیر نژاد فارس بودند. تشخیص دیابت نوع ۲ براساس معیارهای انجمن دیابت آمریکا [۲۷] گذاشته شد. در کشور ایران از نظر ژنتیکی، ۱۱ نژاد وجود دارد که نژاد فارس یکی از آن‌هاست [۲۸]. پس از اخذ رضایت‌نامه، ابتدا یک پرسشنامه در خصوص اطلاعات فردی و دموگرافیک برای شرکت کنندگان تکمیل شد. قد ایستاده، وزن، دور کمر و فشارخون اندازه‌گیری و ثبت شد. پس از سنجش قد و وزن، محاسبه BMI با استفاده از فرمول $\text{قد}^2/\text{وزن}$ برحسب kg/m^2 انجام گرفت. سنجش دور کمر در حالت ایستاده و توسط یک همکار ثابت براساس اندازه‌گیری وسیع‌ترین ناحیه بین لبه دنده تحتانی و کمرست ایلیاک و با واحد سانتی‌متر صورت گرفت. فشارخون سیستولی و دیاستولی

یافته‌ها

در مطالعه ما، میانگین \pm انحراف معیار استاندارد $(SD)^2$ سن بیماران 53 ± 10 و در گروه کنترل 51 ± 14 سال بود. میانگین \pm انحراف معیار استاندارد نمایه توده بدنی گروه بیماران $27 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ و در گروه کنترل $26 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ بود. در مورد فشار خون دیاستولی/ فشار خون سیستولی، میانگین \pm انحراف معیار استاندارد گروه دیابتی 84 ± 10 / 135 ± 21 میلی‌متر جیوه و در گروه افراد سالم 81 ± 15 / 126 ± 16 بود. میانگین \pm انحراف معیار استاندارد دور کمر در گروه مورد و شاهد به ترتیب 91 ± 9 و 97 ± 11 سانتی‌متر بود.

فراوانی ژنوتیپ‌های آدیپونکتین در دو گروه افراد دیابتی و افراد سالم مشابه هم بود (جدول ۱). پس از روی هم ریختن کل نمونه‌ها به‌عنوان یک گروه واحد ($n = 416$ نفر) مجدداً فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌های ژن آدیپونکتین بررسی شد، در این حالت مشاهده شد که بعضی آلل‌ها، همراهی واضحی با BMI و دور کمر برحسب جنس دارند (جدول ۲، جدول ۳). همراهی واضحی بین $45 \pm T/G$ با BMI در مردان حامل آلل T ($P = 0/018$) مشاهده شد (جدول ۲). علاوه بر این، همراهی واضحی بین آلل G پلی‌مورفیسم 11391 G/A با BMI در مردان ($P = 0/041$) و دور کمر در زنان ($P = 0/038$) دیده شد (جدول ۳). هیچگونه همراهی معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم‌های $45 \pm T/G$ و 11391 G/A ژن آدیپونکتین با فشارخون سیستولی یا دیاستولی، برحسب توزیع جنسی مشاهده نشد (جدول ۲، جدول ۳).

از بازوی راست، در وضعیت نشسته و بعد از ۱۰-۵ دقیقه استراحت اندازه‌گیری شد. از افراد تحت مطالعه نمونه خون در لوله حاوی EDTA به میزان $3-5^\circ\text{C}$ به منظور نگهداری در دمای 20°C و استخراج DNA آن تهیه شد. مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد تأیید قرار گرفت.

استخراج DNA و آنالیز مولکولی پلی‌مورفیسم

ژن آدیپونکتین

DNA از نمونه خون جمع‌آوری شده در لوله حاوی EDTA و با استفاده از روش Salting out استخراج شد. آنالیز مولکولی پلی‌مورفیسم $45 \pm T/G$ ژن آدیپونکتین به روش گزارش شده توسط Schaffler و همکاران [۲۹] انجام گرفت. برای آنالیز مولکولی پلی‌مورفیسم ۱۱۳۹۱- روش PCR-RFLP^۱ استفاده شد. توالی پرایمرها به قرار زیر بود:

پرایمر رو به جلو CATC AGAA TGTG TGGC TTGC
 پرایمر برعکس AGAA GCAG CCTG GAGA ACTG
 محصولات PCR توسط یک آنزیم (Restriction enzyme) خاص به نام MSPI برش زده شد که پس از هضم آنزیمی باعث تولید قطعات ۱۳۷ و ۲۶ جفت باز (bps) در حضور آلل G و نیز قطعه ۱۶۳ جفت باز (bps) در حضور آلل A شد. محصولات هضم بر روی ژل آگارز $3/5\%$ که با ایتدیوم بروماید رنگ‌آمیزی شده بود، مورد بررسی قرار گرفت.

آنالیز آماری

در این مطالعه از آزمون‌های آماری ANOVA, T-Test یک طرفه، Post-Hoc، Chi-square، و نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۵ جهت آنالیز داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت. $P \leq 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

2- Standard Deviation

1- Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism

جدول ۱- فراوانی ژنوتیپ T/G +۴۵ و G/A -۱۱۳۹۱ در جمعیت ایرانی دیابتی و سالم

| فراوانی ژنوتیپ +۴۵ TT/TG/GG | | |
|-----------------------------|--------------|----------|
| افراد سالم | افراد دیابتی | کل افراد |
| ۱۱۷/۴۷/۹ | ۱۷۱/۶۳/۷ | کل افراد |
| ۸۸/۳۵/۷ | ۴۸/۲۰/۲ | مردان |
| ۲۹/۱۱/۲ | ۱۲۳/۴۳/۵ | زنان |
| -۱۱۳۹۱ GG/GA/AA | | |
| ۹۲/۷/۰ | ۲۲۷/۱۵/۱ | کل افراد |
| ۵۴/۴/۰ | ۶۶/۴/۰ | مردان |
| ۳۸/۳/۰ | ۱۶۱/۱۱/۱ | زنان |

در آزمون آماری Chi - square، $P \leq 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد و در همه موارد مقایسه، این تعداد معنی‌دار نبود.
تعداد گروه مورد: ۲۴۳ فرد دیابتی
تعداد گروه کنترل: ۱۷۳ فرد سالم

جدول ۲- مشخصات پایه‌ای ژنوتیپ‌های مختلف T/G +۴۵ برحسب جنس

| زنان | | | مردان | | | |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------------------|
| GG | TG | TT | GG | TG | TT | |
| ۲۴±۵/۶ | ۲۶/۶±۴ | ۲۷±۴ | ۲۳±۲/۵ | ۲۵±۴ | ۲۶±۴ | نمایه توده بدنی (kg/m^2) |
| ۸۴±۱۲ | ۹۱±۹/۶ | ۹۰/۶±۹ | ۹۱±۷/۵ | ۹۶±۱۲ | ۹۷±۱۰ | دور کمر (cm) |
| ۱۲۳±۳۱ | ۱۳۶±۲۱ | ۱۳۴±۲۲ | ۱۲۶±۱۴ | ۱۲۷±۱۸ | ۱۲۸±۱۵ | فشارخون سیستولی (mmhg) |
| ۷۷±۱۹ | ۸۴±۱۲ | ۸۳±۱۵ | ۸۰±۱۶ | ۸۱±۸ | ۸۲±۱۰ | فشارخون دیاستولی (mmhg) |

در آزمون Post - Hoc Bonferroni، TT در مقایسه با GG در مردان با $P \leq 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.
مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.
در هیچ یک از موارد مقدار P معنی‌دار نبود ($P > 0/05$).
تعداد گروه مورد: ۲۴۳ فرد دیابتی
تعداد گروه کنترل: ۱۷۳ فرد سالم

جدول ۳- مشخصات پایه‌ای در ژنوتیپ‌های مختلف G/A -۱۱۳۹۱ برحسب جنس

| زنان | | مردان | | |
|---------|--------|---------|--------|------------------------------|
| GA + AA | GG | GA + AA | GG | |
| ۲۵±۴/۵ | ۲۷±۴ | *۲۱±۲/۵ | ۲۴±۴ | نمایه توده بدنی (kg/m^2) |
| ۸۵/۶±۶ | ۹۱±۹ | ۹۱±۱۰/۵ | ۹۳±۱۰ | دور کمر (cm) |
| ۱۳۲±۱۷ | ۱۳۴±۲۳ | ۱۲۰±۱۱ | ۱۲۹±۱۸ | فشارخون سیستولی (mmhg) |
| ۷۹±۱۳ | ۸۳±۱۵ | ۷۸±۹ | ۸۱±۱۰ | فشارخون دیاستولی (mmhg) |

در آزمون T-Test، $P \leq 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.
*مقدار P از نظر آماری بود ($P < 0/05$).
تعداد گروه مورد: ۲۴۳ فرد دیابتی
تعداد گروه کنترل: ۱۷۳ فرد سالم

بحث

ما در مطالعه حاضر، هیچ همراهی بین پلی مورفیسم‌های $T/G + ۴۵$ و $G/A - ۱۱۳۹۱$ ژن آدیپونکتین برحسب جنس و در دو گروه افراد دیابتی و افراد سالم ندیدیم. این نتایج در راستای نتایج قبلی که از جمعیت‌های ژاپن [۳۰] و فرانسه (جمعیت قفقازی [۱۸]) گزارش شده بود، نیست. براساس برخی مطالعات [۲۰-۱۸، ۲۴]، به نظر می‌رسد که این اختلاف ناشی از تفاوت در معیارهای ورود مطالعه (انتخاب افراد دیابتی یا غیردیابتی) و نیز به دلیل اختلافات جمعیتی باشد. اثبات شده که بعضی داروها نظیر روزیگلیتازون، تأثیراتی بر سطح پلاسمایی آدیپونکتین و نیز منجر به بروز تغییراتی در پاسخ افراد می‌شوند [۳۱] و یا حتی دیده شده که بعضی داروها از یک طرف اثراتی بر سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون دارند و از طرف دیگر می‌توانند تغییراتی در فیزیولوژی آدیپونکتین ایجاد کنند [۳۲]. هیچکدام از بیماران ما، روزیگلیتازون مصرف نمی‌کردند، ولی بایستی متذکر شویم که اطلاعی از تعداد و نوع داروهای ضد فشارخون مصرفی آنان نداشتیم. از طرف دیگر ممکن است اختلافاتی در شیوه زندگی یا سایر عوامل محیطی نیز وجود داشته باشد که منجر به بروز این تفاوت‌ها در مطالعات مختلف شده است [۲۵].

در این مطالعه هیچ همراهی بین پلی مورفیسم‌های $G/G + ۴۵$ و $G/A - ۱۱۳۹۱$ ژن آدیپونکتین با فشارخون سیستولی یا دیاستولی برحسب جنس مشاهده نشد. در مطالعه‌ای همراهی بین پلی مورفیسم‌های ژن آدیپونکتین و دیابت برحسب جنس [۲۵] بررسی شد. در مورد یکسری از پلی مورفیسم‌ها مانند پلی مورفیسم T/G UTR ۳ ژن ترومبوسپوندین ۲ (THBS2)، پلی مورفیسم $A/G - ۶۰۳$ ژن فاکتور انعقادی III (F3)، G/T انترون ۲ پلی مورفیسم ژن آدیپونکتین (ADIPOQ) در مردان و ژن A/G آرگونیم $GLY - ۱۶۰$ پلی مورفیسم ژن پاراکسوناز یک (PON1) در زنان، این همراهی گزارش شده بود. موسوی نسب و همکاران [۳۲] در مطالعه خود که به منظور ارزیابی همراهی $276 + SNP$ و $SNP + 45$ با سطح پلاسمایی آدیپونکتین و فشارخون در مردان فنلاندی انجام شد، همراهی بین $276 + SNP$ با غلظت خونی آدیپونکتین و

فشارخون مشاهده نمودند. علاوه بر این، همراهی ضعیفی بین $SNP + 45$ و سطح پلاسمایی آدیپونکتین نیز مشاهده شد ولی همراهی بین $SNP + 45$ و فشارخون مشاهده نمودند [۳۳].

در مطالعه حاضر، حاملین آلل $T + 45$ ، BMI و نیز دور کمر بیشتری در مقایسه با حاملین آلل $G + 45$ داشتند که با اختلاف آماری معنی‌داری در مورد BMI در مردان ($P = 0/018$) همراه بود. به نظر می‌رسد که در مطالعه حاضر آلل T ، یک آلل پرخطر و آلل G ، یک آلل حمایتی و حفاظتی علیه افزایش وزن (صرفاً در) مردان باشند.

نتایج ما در مورد پلی مورفیسم $T/G + 45$ مشابه مطالعه Menzaghi و همکاران [۳۴] است. آنان در بررسی ۴۱۳ فرد غیر دیابتی و ۳۱۰ فرد دیابتی نژاد قفقازی، مشاهده نمودند که هر چند که آلل T به عنوان یک عامل خطر ساز با افزایش وزن همراهی دارد ($P = 0/03$) ولی همراهی با دیابت نوع ۲ ندارد. آنها مشاهده نمودند که پلی مورفیسم‌های $T/G + 45$ و $T/G + 276$ ، با چاقی و مقاومت به انسولین همراهی دارند و نیز بیماران حامل آلل هموزیگوت T ، مستعد افزایش در وزن بدن، دور کمر، فشار سیستولی و دیاستولی، قندخون ناشتا و انسولین هستند [۳۴].

در مطالعه ما یک تمایل رو به افزایش در زمینه BMI و دور کمر در حاملین G دیده شد که این تمایل به صورت اختلاف آماری معنی‌دار در زمینه افزایش BMI صرفاً در مردان ($P = 0/041$) و افزایش دور کمر صرفاً در زنان ($P = 0/038$) بود. لذا به نظر می‌رسد که آلل A پلی مورفیسم $G/A - 11391$ ، آلل حمایتی علیه افزایش وزن یا دور کمر است که وابسته به جنس می‌باشد. این نتایج مشابه مطالعه انجام شده در مورد نژاد قفقازی در فرانسه [۲۰] است که در ابتدای مطالعه قند خون طبیعی داشتند ولی پس از ۳ سال پیگیری، خطر افزایش قندخون در حاملین $G/A - 11391$ و در حاملین GG پلی مورفیسم $T/G + 45$ افزایش یافته بود. برخلاف مطالعه ما، در مطالعه دیگری [۳۵] مشاهده شد که آلل G پلی مورفیسم -11391 ، نقش حمایتی در برابر دیابت دارد.

سپاسگزاری

اجرای این مطالعه با حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت. در اجرای مطالعه پرسنل محترم بیمارستان علی‌ابن‌ایطالب و سازمان انتقال خون رفسنجان و نیز پرسنل آزمایشگاه ژنتیک مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی تهران نهایت همکاری را مبذول داشتند که بدینوسیله مراتب تشکر و قدردانی را بجا می‌آوریم.

مطالعه ما محدودیت‌هایی نیز داشت که از آن جمله می‌توان به حجم کم نمونه، عدم اطلاع از سطح پلاسمایی آدیپونکتین، عدم آگاهی کافی در مورد شیوه زندگی و رفتارهای فردی توأم با سایر عوامل خطر ساز سندرم متابولیک اشاره کرد.

در خاتمه نویسندگان این مقاله پیشنهاد می‌کنند که همراهی بین پلی مورفیسیم‌های T/G +۴۵ و -۱۱۳۹۱ با وزن و دور کمر بر حسب جنس در جمعیت ایرانی وجود دارد.

منابع

1. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8(11): 1288 – 95.
2. Berg AH, Combs TP, DU X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7(8) 947 – 53.
3. Artia Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein: adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257(1): 79 – 83.
4. Adamczak M, Rzepka E, Chudek J, Wiecek A. Ageing and plasma adiponectin concentrations in apparently healthy males and females. *Clin Endocrinol* 2005; 62(1): 114 – 8.
5. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure – function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp 30 / adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278(11): 9073 – 85.
6. Lanfranco F, Zitzman M, Simoni M, Nieschlag E. Serum adiponectin levels in hypogonadal males: influence of testosterone replacement therapy. *Clin Endocrinol* 2004; 60(4): 500 – 7.
7. Higashiura K, Ura N, Ohata J, Togashi N, Takagi S, Saitoh S, et al. Correlations of adiponectin level with insulin resistance and atherosclerosis in Japanese male populations. *Clin Endocrinol* 2004; 61 (6): 753 – 9.
8. Chan KC, Chou HH, Wu DJ, Wu YL, Huang CN. Diabetes mellitus has an additional effect on coronary artery disease to decrease adiponectin levels. *Jpn Heart J* 2004; 45 (6): 921 – 7.
9. Tshritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S, et al. Plasma adiponectin concentration predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003; 52 (2): 239 – 43.
10. Valsamakis G, Chetty R, MC Ternan PG, Al – Daghri NM, Barnett AH, Kumar S. Fasting Serum adiponectin concentration is reduced in Indo – Asian subjects and is related to HDL cholesterol. *Diabet Obes Metab* 2003; 5 (2): 131 – 5.
11. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose specific protein adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (6): 15 95 – 9.
12. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistance levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (10): 2450 – 7.
13. Schulze MB, Rimm E, Shai I, Rifai N, HU FB. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (7): 1680 – 7.
14. Winzer C, Wagner O, Festa A, Schneider B, Roden M, Bancher – Todesca D, et al. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (7): 1721 – 7.
15. Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2006; 188 (2) 231 – 44.
16. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8):3815-9.
17. Gable OR, Matin J, Whittall R, Cakmak H, Li KW, Cooper Y, et al. Common Adiponectin gene variants show different effects on risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes in European subjects. *Ann Hum Genet* 2007; 71: (pt 4): 453 – 66.

18. Vasseur F, Helbecque N, Dina C, Lobbens S, Delannoy V, Gaget S, et al. Single – nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte – secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet* 2002; 11 (21): 2607 – 14.
19. Vasseur F, Helbecque N, Lobbens S, Vasseur – Delannoy V, Dina C, Clement K, et al. Hypoadiponectinaemia and high risk of type 2 diabetes are associated with adiponectin – encoding (ACDC), gene promoter variants in morbid obesity: evidence for a role of ACDC in diabetesity. *Diabetologia* 2005; 48 (5): 892 – 9.
20. Fumeron F, Aubert R, Siddiq A, Betoulle D, Pean F, Hadjadj S, et al, Epidemiologic data on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) Study Group. Adiponectin gene polymorphisms and adiponectin levels are independently associated with the development of hyperglycemia during a 3 – year period: the epidemiologic data on the insulin resistance prospective study. *Diabetes* 2004; 53 (4): 1150 – 7.
21. Hu FB, Doria A, Li T, Meigs JB, Liu S, Memisoglu A, et al. Genetic variation at the adiponectin locus and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004; 53(1):209-13.
22. Voarova de Courten B, Hanson RL, Funahashi T, Lindsay RS, Matsuzawa Y, Tanaka S, et al. Common polymorphisms in the adiponectin Gene ACDC are not associated with diabetes in Pima Indians. *Diabetes* 2005; 54(1):284-9.
23. Shirin Hasani Ranjbar, Ozra Tabatabaei Malazy, Mahsa M.Amoli, Ramin Heshmet, Mohammadali Sajadi, Reza Derakhshan, Parisa Balaei, Parvin Amiri, Mahsa Namakchian, , Ebrahim Rezazadeh, Mohammadreza Mirzaee, Bagher Larijani, Javad Tavakkoly Bazzaz. Adiponectin gene polymorphisms and type 2 diabetes in an Iranian population; Gender differences in association between polymorphisms of gene with abdominal obesity. Accepted in *IJPH* 2009
24. Lee YY, Lee NS, Cho YM, Moon MK, Jung HS, Park YJ, et al. Genetic association study of adiponectin polymorphisms with risk of type 2 diabetes mellitus in Korean population. *Diabet Med* 2005; 22(5):569-75.
25. Yamaguchi S, Yamada Y, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Kato K, et al. Gender differences in the association of gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Med* 2007; 19(4): 631 – 7.
26. Hasani Ranjbar S, Amiri P, Zineh I, Langae TY, Namakchian M, Heshmat R, et al. CXCL5 gene polymorphism association with diabetes mellitus. *Mol Diagn Ther* 2008; 12(6):391-4.
27. 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.
28. Farjadian S, Ola M, Inoko H, Ghaderi A. The genetic relationship among Iranian ethnic groups: an anthropological view based on HLA class II gene polymorphism. *Molecular Biology Reports* 2009; 36(7): 1943-50.
29. Schaffler A, Buchler C, Muller – Ladner U, Herfarth M, Ehling A, Paul G, et al. Identification of variables influencing resistant serum levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2004; 36(10): 702 – 7.
30. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002; 5(2): 536 – 40.
31. Kang ES, Park SY, Kim HJ, Ahn CW, Nam M, Cha BS, et al. The influence of adiponectin gene polymorphism on the rosiglitazone response in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1139 – 44.
32. Ran J, Hirano T, Fukui T, Saito K, Kageyama H, Okada K, et al. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type I receptor in rats: an implication for hypertension – related insulin resistance. *Metabolism* 2006; 55(4): 478 – 88.
33. Mousavinasab F, Tahtinen T, Jokelainen J, Koskela P, Vanhala M, Oikarinen J, et al. Common polymorphisms (single–nucleotide polymorphisms SNP+45 and SNP+276) of the adiponectin gene regulate serum adiponectin concentrations and blood pressure in young Finnish men. *Mol Genet Metab* 2006; 87(2):147– 51.
34. Menzaghi C, Ercolino T, Di Paola R, Berg HA, Waram JH, Scherer PE, et al. A Haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002; 51(7): 2306 – 12. 35– Olckers A, Towers GW, van der Merwe A, schwarz PE, Rheeder P, Schutte AE. Protective effect against type 2 diabetes mellitus identified within the ACDC gene in a black South African diabetic cohort. *Metabolism* 2007; 56(5):587– 92.