

سطوح سرمی آدیپونکتین در افراد چاق دیابتی و غیر دیابتی

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 نوع ۲ و افراد چاق غیر دیابتی می باشد.

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

یافته ها: اختلاف میانگین سن و نمایه توده بدنی بین دو گروه از نظر 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 ($6/70 \pm 15/74 \mu\text{g/ml}$) بطورکاملا معنی داری کمتر از گروه غیر دیابتی بود ($9/35 \pm 21/52$). همچنین غلظت آدیپونکتین در گروه دیابتی ($19/38 \pm 7/33 \mu\text{g/ml}$) در مقابل ($4/28 \pm 12/68$) و گروه غیر دیابتی ($10/52 \pm 24/63 \mu\text{g/ml}$) در مقابل ($6/21 \pm 17/83 \mu\text{g/ml}$) در زنان بطورکاملا معنی داری بیشتر از مردان بود. **نتیجه گیری:** دیابت نوع ۲ با سطوح پایین آدیپونکتین مرتبط بوده و احتمالاً آدیپونکتین در ارتباط پاتوفیزیولوژیکی چاقی با دیابت نوع ۲ نقش 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 و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

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

مقدمه

دیابت نوع ۲ سندرم ناهمگونی است که با مقاومت به انسولین و یا اختلال ترشح انسولین مشخص می شود [۱]. دیابت نوع ۲ حدود ۸۰ تا ۹۰٪ از کل موارد دیابت در بیشترکشورها را شامل می شود و تقریباً 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 و دیابت نوع ۲ نقش دارند [۳ و ۴]. با این وجود، اساس مولکولی ارتباط پاتوفیزیولوژیکی چاقی با دیابت نوع ۲ و بیماری های عروق قلبی به طور 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 می دهند که سیتوکین های مشتق از آدیپوسیت نظیر فاکتور نکروز دهنده الفای (TNF- α) مهار کننده ۱ فعال کننده پلاسمینوژن (PAI-1)، اینترلوکین ۶ (IL-6) و جزء C₃ کمپلمان نیز می توانند در این ارتباط نقش داشته باشند [۶-۱۰]. اخیراً پروتئین جدید و اختصاصی بافت چربی بنام آدیپونکتین کشف شده است [۱۱ و ۱۲]. آدیپونکتین که AdipoQ^۱، apM1 و GBP^۲ نیز نامیده می شود [۱۲] محصول ژن apM1^۳ است که منحصرأ و به مقدار زیاد در بافت چربی سفید بیان می شود. هرچند نقش فیزیولوژیکی آدیپونکتین هنوز باید بطور کامل مشخص شود، یافته های تجربی نشان می دهند که این پروتئین ویژگی های افزایش حساسیت به انسولین، آنتی آتروژنیک و ضد التهابی دارد [۱۳-۱۵]. آدیپونکتین با غلظت های نسبتاً بالایی در پلاسمای انسان وجود دارد و تقریباً ۰/۰۱ درصد از پروتئین تام پلاسمای را تشکیل می دهد [۱۶]. غلظت های پلاسمایی آدیپونکتین معمولاً 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 خطر ساز ایجاد دیابت نوع ۲ باشد [۱۸]. هیپوآدیپونکتینمی می تواند 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 غلظت های پلاسمایی آدیپونکتین در جمعیت های با استعداد مختلف ابتلا به چاقی، مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲ و بیماری کرونر قلب مقایسه می شوند، ضروری به نظر می رسد [۱۶]. با توجه به این که مطالعات قبلی روی غلظت های پلاسمایی آدیپونکتین و ارتباط آن با عوامل مختلف عمدتاً در ژاپنی ها [۲۱]، سرخپوستان قبیله Pima [۱۸] سفید پوستان [۲۲] یا در افرادی بدون گزارش نژاد یا قومیت آنها [۲۳ و ۲۱ و ۱۷] انجام شده است و هورمون های جنسی به ویژه تستوسترون در تنظیم تولید و ترشح 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.

روش ها

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 $43/14 \pm 9/13$ و $BMI \geq 30$) ساکن مناطق مختلف شهر تبریز بودند که به منظور بررسی معمول به بیمارستان امام خمینی مراجعه کرده بودند. این افراد به طور تصادفی و از بین افرادی انتخاب شدند که اولاً نسبت فامیلی با یکدیگر نداشتند و ثانیاً در وضعیت سلامت کامل

¹ Adipocyte complement-related protein of 30 kDa

² Gelatin binding protein

³ Adipose most abundant gene transcript

اندیس (QUETELET) از تقسیم وزن (به کیلو گرم) بر مجذور قد (به متر مربع) 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 استراحت 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 و برون 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 و برون سنجی بترتیب ۰/۶۱٪ و ۱/۲۲٪) اندازه گیری شد. سطح سرمی تری گلیسرید با روش رنگ سنجی آنزیماتیک و در حضور گلیسرول فسفات اکسیداز (کیت شرکت پارس آزمون، تهران، ایران با ضریب تغییرات درون سنجی و برون سنجی بترتیب ۱/۶۴٪ و ۱/۰۴٪) تعیین شد. سطح سرمی کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL-C) به روش آنزیمی و پس از رسوب بقیه لیپوپروتئین‌ها ی حاوی apo-B توسط

بوده و سابقه وجود هر گونه بیماری مشخص یا مزمن (از جمله دیابت، بیماری مزمن کلیه و دیگر بیماری‌های مرتبط با اختلالات کربوهیدرات‌ها) 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 و ۱۶ زن، میانگین سنی $6/39 \pm 4/60$ و $BMI \geq 30$) 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 مراقبت‌های سرپایی برای بیماران دیابت در منطقه شمال غرب کشور محسوب می شود انتخاب شدند. افراد دیابتیک از بین افرادی انتخاب شدند که اولاً نسبت فامیلی با یکدیگر نداشتند و ثانياً وجود هر گونه بیماری مشخص یا مزمن غیر از دیابت (از جمله بیماری مزمن کلیه، فشار خون بالا، بیماری‌های قلبی-عروقی و سایر بیماری‌های مرتبط با اختلالات 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 نمی کردند. معیار تشخیص بیماری بر اساس معیارهای سال ۱۹۹۷^۱ ADA بود.

تعیین شاخص‌های تن سنجی و نمونه 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 دقیقاً تکمیل گردید. وزن افراد با استفاده از ترازوی دیجیتالی (Digital Glass Scale نوع GES - 07 آمریکایی) با دقت ۰/۱ ± کیلوگرم و بدون کفش و با لباس سبک اندازه گرفته شد. قد افراد با استفاده از قد سنج (دیواری ۴۴۴۰ ساخت شرکت کاوه) با دقت ۰/۱ ± سانتیمتر، در وضعیت ایستاده در کنار دیوار و بدون کفش در حالی که کتف‌ها در شرایط عادی بودند اندازه گیری شد. نمایه توده بدن (BMI یا

^۱ ADA=American Diabetes Association

ایمنواسی با حساسیت بالا و از نوع ساندویچی و رقابتی با (کیست شرکت BioVendor ساخت کشور آلمان، با حساسیت $5 \mu\text{g/ml}$ / ۰) با استفاده از آدیپونکتین نوترکیب انسانی به عنوان استاندارد و دو آنتی بادی شدیداً اختصاصی ضد آدیپونکتین اندازه گیری شد. ضریب تغییرات درون سنجی و برون سنجی جهت اندازه گیری آدیپونکتین به ترتیب $4/7\%$ و $7/4\%$ 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 300 بار رقیق گردیدند. سطح سرمی انسولین به روش آنزیم ایمنواسی از نوع ساندویچی و رقابتی با (کیست شرکت Q1- DiaPlus ساخت کشور آمریکا، با حساسیت $0.5 \mu\text{IU/ml}$) 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 شدیداً اختصاصی و با میل ترکیبی بالا برای انسولین استفاده گردید. ضریب تغییرات درون سنجی و برون سنجی جهت اندازه گیری انسولین به ترتیب $6/45\%$ و $6/45\%$ بود. جهت ارزیابی عملکرد سلول های β پانکراس (HOMA-B) و مقاومت به انسولین (HOMA-IR) از غلظت های سرمی گلوکز و انسولین استفاده گردید [۲۴]، همچنین برای تخمین میزان حساسیت به انسولین، شاخص حساسیت به انسولین QUICKI [۲۵] محاسبه گردید. شاخص HOMA-IR بر اساس حاصل ضرب غلظت قند خون ناشتا (mmol/l) در غلظت انسولین ناشتا ($\mu\text{IU/ml}$) تقسیم بر ثابت $22/5$ ، شاخص QUICKI^۳ بر اساس معکوس مجموع لگاریتم غلظت انسولین ناشتا و گلوکز ناشتا و HOMA-B^۴ بر اساس حاصل ضرب عدد 20 در حاصل

محلول اسید فسفوتنگستیک و کلرید منیزیم (کیست شرکت زیست شیمی، تهران، ایران با ضریب تغییرات درون سنجی و برون سنجی کمتر از $4/5\%$) اندازه گیری شد. سطح سرمی کلسترول لیپوپروتین با دانسیته کم (LDL-C) با استفاده از فرمول فریدوالد (Friedwald)^۱ برای نمونه هایی که میزان تری گلیسرید آنها کمتر از 400 میلی گرم در میلی لیتر بود محاسبه گردید. بیماران با تری گلیسرید بالاتر از 400 میلی گرم در میلی لیتر از مطالعه حذف شدند. برای اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) از کیست NycoCard (ساخت کشور نروژ با ضریب تغییرات (CV) کمتر از 5%)، 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 5 میکرولیتر از خون کامل EDTA دار به ویال حاوی محلول همولیز کننده و رسوب دهنده اضافه شد. با این روش اریتروسیت ها سریعاً 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 های راسب شده، هموگلوبین کونژوگه باند شده و باند نشده روی فیلتر باقی می ماند. هر گونه کونژوگه رنگی اضافی با محلول شستشواز روی فیلتر شسته و جدا می شود. رسوب روی فیلتر با اندازه گیری شدت رنگ آبی (هموگلوبین گلیکوزیله) و رنگ قرمز (هموگلوبین تام) با NycoCard Reader II خوانده می شود و نسبت 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 ($8\% <$ HbA1c) تعداد 25 نفر ($71/4\%$) و زیر گروه با کنترل بد قند خون ($8\% >$ HbA1c) تعداد 10 نفر ($28/6\%$) تقسیم گردیدند. سطح سرمی آدیپونکتین به روش آنزیم

² ISHOMA = $[FPG (\text{mmol} / \text{l} \times \text{FPI} (\mu\text{IU/ml})) / 22.5$

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

⁴ ISHOMA-B (%) = $20 \times [\text{insulin} (\mu\text{IU/ml})] / [\text{glucose} (\text{mmol/l}) - 3/5]$

¹ LDL-cholesterol = Total-Cholesterol - (Triglycerid / 5 + DHL-Cholesterol)

تحلیل شدند. در این مطالعه P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

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

تجزیه و تحلیل آماری داده ها

تمام مقادیر کمی در این مطالعه به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش گردیدند. جهت بررسی معنی دار بودن اختلاف میانگین متغیرهای اندازه گیری شده در گروه دیابتی و گروه غیر دیابتی از آزمون t مستقل استفاده گردید. همچنین جهت بررسی معنی دار بودن اختلاف میانگین متغیرهای اندازه گیری شده بین مردان و زنان هرگروه نیز از آزمون t مستقل استفاده گردید. داده های حاصل با استفاده از ویرایش شماره ۱۴ نرم افزار SPSS تجزیه و

یافته ها

مشخصات تن سنجی و سطوح سرمی عوامل متابولیک و متغیرهای بیوشیمیایی اندازه گیری شده در دو گروه دیابتی و غیردیابتی 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 و متغیر های بیوشیمیایی اندازه گیری شده در دو 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 دور کمر (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 از نوع مقطعی بوده است. * مقادیر \pm نشانگر Mean \pm SD هستند. † در مقایسه بین گروه دیابتی و گروه غیردیابتی مقادیر P از نظر آماری معنی دار نبود (P > ۰/۰۵). ** در مقایسه بین گروه دیابتی و گروه غیردیابتی مقادیر P از نظر آماری معنی دار بود (P < ۰/۰۵). جهت مقایسه میانگین متغیرها بین دو گروه از آزمون t مستقل استفاده شده است.

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

گروه دیابتی		گروه غیر دیابتی		متغیرها
زن (n = ۱۶)	مرد (n = ۱۹)	زن (n = ۱۹)	مرد (n = ۱۶)	
۴۲±۶	۴۶ ± ۵ †	* ۴۱ ± ۸	۴۴/۷۵ ± ۹ †	سن (سال)
۸۹ ± ۱۲	۹۶ ± ۱۲ †	۸۶ ± ۱۱	۱۰۵± ۱۲ **	وزن (kg)
۱۵۷ ± ۶	۱۷۰ ± ۵ †	۱۵۶ ± ۶	۱۷۲ ± ۸ **	قد (cm)
۳۵/۸۹ ± ۳/۹۷	۳۲/۸۳ ± ۳/۳۸ **	۳۵/۳۷ ± ۴/۵۴	۳۵/۷۴ ± ۳/۵۷ †	نمایه توده بدنی (Kg/m ²)
۱۰۳/۳۷ ± ۸/۲۸	۱۰۹/۴۲ ± ۱۰/۸۰ **	۱۰۴/۰۵ ± ۹/۱۸	۱۱۵/۷۵ ± ۱۰/۴۹ **	اندازه دور کمر (cm)
۱۱۴/۸۷ ± ۱۲/۰۶	۱۱۲/۲۱ ± ۸/۱۴ †	۱۱۷/۶۳ ± ۷/۴۹	۱۱۶/۷۵ ± ۵/۴۳ †	اندازه دور باسن (cm)
۰/۹۰ ± /۰۷	۰/۹۷ ± ۰/۰۶ **	۰/۸۸ ± ۰/۰۶	۰/۹۸ ± ۰/۰۶ **	نسبت دور کمر به دور باسن
۱۲۷/۵۰ ± ۱۳/۲۹	۱۳۳/۶۸ ± ۱۶/۴۰ †	۱۲۱/۱۰ ± ۱۲/۳۷	۱۲۸/۵۶ ± ۱۵/۰۸ †	فشار خون سیستولیک (mmHg)
۸۱/۸۷ ± ۹/۸۱	۹۰/۰۰ ± ۹/۴۲ **	۷۳/۱۵ ± ۹/۴۵	۸۶/۲۵ ± ۸/۸۵ **	فشار خون دیاستولیک (mmHg)
۳/۲۵ ± ۲/۸۸	۲/۶۳ ± ۱/۶۴ †	-----	-----	طول مدت دیابت (سال)
۱۵۱/۰۰ ± ۵۶/۰۴	۱۶۷/۰۰ ± ۷۷/۵۷ †	۸۷/۶۳ ± ۱۲/۲۵	۹۴/۹۳ ± ۱۰/۲۶ ××	قند خون ناشتا (mg/dl)
۱۸۸/۹۳ ± ۴۱/۷۴	۱۷۳/۳۱ ± ۵۲/۲۳ †	۲۰۰/۶۸ ± ۵۲/۰۵	۲۱۱/۰۰ ± ۵۹/۹۱ †	کلسترول تام (mg/dl)
۱۷۶/۰۰ ± ۵۰/۵۵	۲۰۶/۶۸ ± ۵۶/۷۶ †	۱۶۴/۰۰ ± ۴۰/۰۷	۱۷۳/۳۱ ± ۳۱/۲۷ †	تری گلیسرید (mg/dl)
۱۱۸/۹۳ ± ۳۷/۴۰	۹۹/۲۱ ± ۵۰/۸۷ †	۱۲۸/۵۷ ± ۵۰/۵۲	۱۳۹/۶۸ ± ۵۳/۴۵ †	LDL کلسترول (mg/dl)
۳۵/۶۸ ± ۳/۹۲	۳۳/۱۵ ± ۶/۸۳ †	۳۹/۴۷ ± ۶/۸۵	۳۶/۹۳ ± ۸/۵۲ †	HDL کلسترول (mg/dl)
۷/۰۷ ± ۱/۶۵	۷/۵۹ ± ۲/۷۹ †	۵/۰۳ ± ۰/۶۲	۵/۲۳ ± ۰/۵۷ †	هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)
۱۹/۳۸ ± ۷/۳۳	۱۲/۶۸ ± ۴/۲۸ **	۲۴/۶۳ ± ۱۰/۵۲	۱۷/۸۳ ± ۶/۲۱ **	آدیپونکتین (µg/ml)
۲۳/۱۲ ± ۱۳/۴۷	۱۹۲ ± ۸/۷۰ †	۱۶/۵۲ ± ۸/۱۸	۲۱/۰۱ ± ۱۳/۱۸ †	انسولین (µIU/ml)
۸/۶۲ ± ۶/۸۲	۷/۰۴ ± ۴/۹۹ †	۳/۶۶ ± ۲/۳۰	۴/۹۶ ± ۳/۳۰ †	شاخص مقاومت به انسولین
۰/۲۸۸ ± ۰/۰۳	۰/۳۰۰ ± ۰/۰۲ †	۰/۳۲۳ ± ۰/۰۲	۰/۳۰۵ ± ۰/۰۳ †	شاخص حساسیت به انسولین
۱۳۹/۶۰ ± ۱۰۷/۸۳	۹۴/۰۹ ± ۷۹/۲۳ †	۳۱۳/۹۹ ± ۱۱۱/۱۶	۲۳۵/۲۰ ± ۱۵۰/۷۳ †	شاخص عملکرد سلول بتا

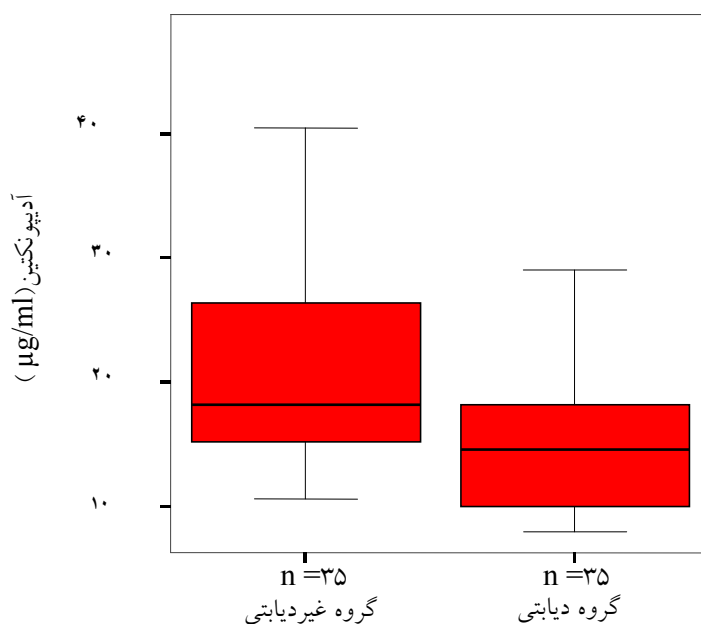
مطالعه از نوع مقطعی بوده است. *مقادیر ± نشانگر Mean ± SD هستند. †در مقایسه بین مردان و زنان هرگروه مقادیر P از نظر آماری معنی دار نبود (P > ۰/۰۵). ** در مقایسه بین مردان و زنان هرگروه مقادیر P از نظر آماری معنی دار بود (P < ۰/۰۵). جهت مقایسه میانگین متغیرها بین مردان و زنان هر گروه از آزمون t مستقل استفاده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

مشخص گردید که میانگین غلظت های سرمی آدیپونکتین ، کلسترول تام ، کلسترول HDL-C ، شاخص QUICKI و شاخص HOMA-B افراد غیر دیابتی بطور کاملاً معنی داری بیشتر از افراد دیابتی بود (P < ۰/۰۵). میانگین غلظت قند خون ناشتا (FBS) ، سطح سرمی تری گلیسرید ، LDL-C ، درصد هموگلوبین گلیکوزیله ، فشار خون دیاستولیک و شاخص HOMA-IR نیز در افراد دیابتی بطور کاملاً معنی داری بیشتر از افراد غیردیابتی بود (P < ۰/۰۵). (جدول ۱). میانگین غلظت های سرمی آدیپونکتین افراد غیردیابتی بیشتر از (۲۱/۵۲ ± ۹/۳۵ µg/ml) بطور کاملاً معنی داری. بیشتر از

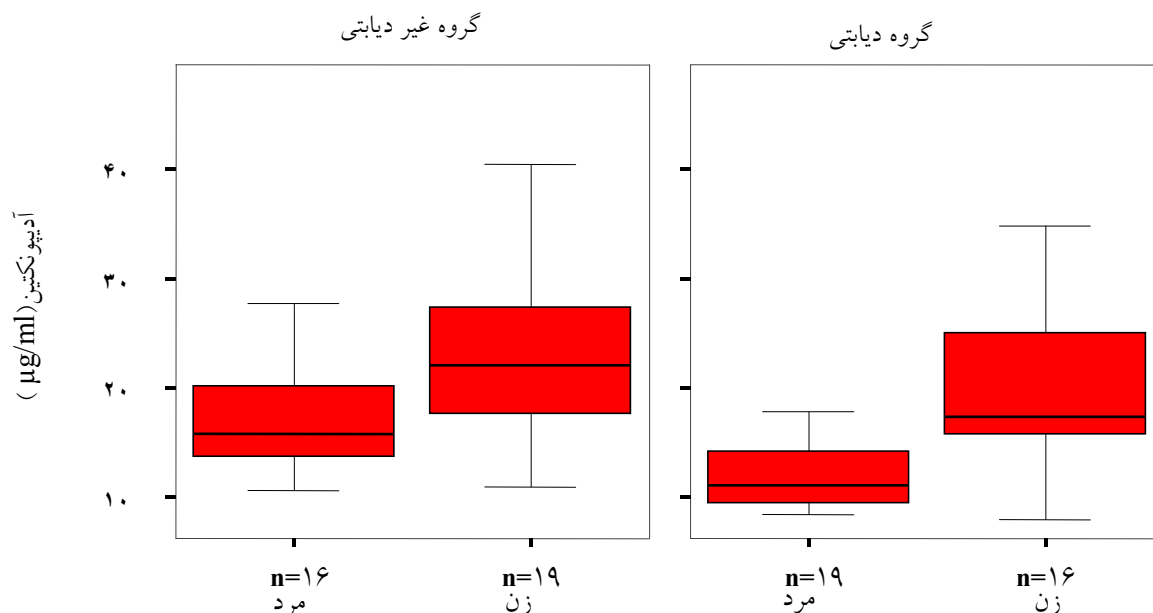
دیابت ۲/۲ ± ۲/۹ سال بود. ۱۱ نفر از افراد دیابتی برای کنترل قند خونشان فقط از متفورمین ، ۵ نفر فقط از گلی بنکلامید و ۱۱ نفر از هر دو داروی متفورمین و گلی بنکلامید استفاده می کردند. ۶ نفر از افراد دیابتی داروی آتورواستاتین و ۲ نفر از ژمفیروزیل استفاده می کردند. مقایسه میانگین های مربوط به سطوح سرمی گلوکز ، کلسترول تام تری گلیسرید ، HDL-C ، LDL-C ، HbA_{1c} ، آدیپونکتین ، انسولین ، شاخص HOMA-IR ، شاخص QUICKI و شاخص HOMA-B مردان و زنان گروه دیابتی و غیردیابتی در جدول ۲ آورده شده است. از نتایج حاصل

مربوط به قد، وزن، دور کمر، WHR و فشار خون دیاستولیک در مردان و زنان در هر دو گروه دیابتی و گروه غیر دیابتی اختلاف کاملاً معنی داری وجود داشت ($P < 0/001$) (جدول ۲). همانطور که انتظار می رفت میانگین شاخص حساسیت به انسولین (QUICKI) در افراد غیر دیابتی بطور کاملاً معنی داری

افراد دیابتی ($15/74 \pm 6/70 \mu\text{g/ml}$) بود. (نمودار ۱). همچنین میانگین غلظت های سرمی آدیپونکتین در هر دو گروه دیابتی ($19/38 \pm 7/33 \mu\text{g/ml}$) در مقابل $4/28 \pm$ و غیردیابتی ($12/68 \pm 10/52 \mu\text{g/ml}$) در مقابل $24/63 \pm$ در زنان بطور کاملاً معنی داری بیشتر از مردان بود ($P < 0/001$). (نمودار ۲) بین میانگین های



نمودار ۱- سطوح سرمی آدیپونکتین در افراد دو گروه دیابتی و غیردیابتی ($P = 0/004$)



نمودار ۲- سطوح سرمی آدیپونکتین در مردان و زنان گروه دیابتی ($P = 0/002$) و گروه غیر دیابتی ($P = 0/03$)

بیشتر از افراد دیابتی بود ($P = 0/004$). و برعکس شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در افراد گروه دیابتی بطور کاملاً معنی داری بیشتر از افراد گروه غیر دیابتی بود ($P = 0/002$). همچنین میانگین شاخص عملکرد سلول بتا در افراد غیر دیابتی به طور کاملاً معنی داری بیشتر از افراد دیابتی بود ($P < 0/002$). در صورتیکه، میانگین شاخص عملکرد سلول بتا در افراد دیابتی با کنترل بطور چشمگیری کمتر از افراد دیابتی با کنترل خوب ($88/1 \pm 80/9$) و ($200/7 \pm 102/9$) و ($P = 0/002$) بود.

بحث

هر چند مطالعات قبلی اختلاف سطوح سرمی لپتین را در دو جنس به خوبی مشخص کرده اند [۲۶] اما فقط تعدادی از مطالعات و نه تمام آنها اختلاف سطوح سرمی آدیپونکتین را در دو جنس گزارش کرده اند [۲۷ و ۲۸]. در این مطالعه مشاهده گردید که سطوح سرمی آدیپونکتین افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ به طور کاملاً معنی داری پایین تر از افراد چاق غیر دیابتی می باشد. این یافته با یافته های Weyer و همکاران و دیگر مطالعات قبلی همخوانی دارد [۲۳ و ۲۹ و ۳۰]. 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 های سرمی آدیپونکتین با حساسیت به انسولین و انسولینمی ارتباط نزدیک تری 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 می باشد. با وجود این که 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 [۲۹ و ۱۶ و ۲۳]. به علاوه، کاهش بیان ژن و ترشح آدیپونکتین بافت چربی در افراد چاق غیر دیابتی و چاق دیابتی در برخی مطالعات [۲۳ و ۳۰ و 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 از افزایش سایر آدیپوکین ها هماهنگ با افزایش توده چرب تام بدن را پیشنهاد کرده اند. برای مثال مشخص شده است که فاکتور نکروز دهنده آلفا ($TNF-\alpha$) بیان آدیپونکتین، آدیپوسیت های موجود در محیط کشت را کاهش می دهد [۳۳]. Makoto و همکاران پیشنهاد کردند که سطوح سرمی آدیپونکتین ممکن است توسط برخی عوامل قویتر و با توانایی غلبه بر سرکوب ناشی از $TNF-\alpha$ ، 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 آدیپوسیت های، جوان بیان ژن آدیپونکتین نیز در آنها کاهش می یابد [۳۵]. Degewa-Yamauchi و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که دگرگامتازون بطور چشمگیری آزاد شدن 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 $TNF-\alpha$ نقش اندکی دارد [۳۶]. تاکنون مشخص شده است که گلوکوکورتیکوئیدها یکی از تنظیم کنندگان مهم عملکرد آدیپوسیت ها می باشند و اختلال در کنترل متابولیسم گلوکوکورتیکوئیدها با مهار آنزیم ۱۱-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز ($11-\beta$ -HDH) بافت چربی، در چاقی نقش دارد [۳۷]. پس از ۲۴ ساعت تیمار آدیپوسیت های زیرجلدی افراد چاق با دگرگامتازون، آزاد شدن آدیپونکتین بطور چشمگیری مهار می شود، بنابراین این هورمون در مهار آدیپونکتین در محیط داخل نیز می تواند نقش داشته باشد. Hoffstedt و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که هر چند ترشح آدیپونکتین از بافت چربی زیرجلدی افراد چاق کاهش می یابد، 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 افزایش تجزیه مولکول های آدیپونکتین

موجود در گردش خون افراد چاق می باشد [۳۸]. در مطالعه ما با استفاده از روش HOMA مشاهده گردید که شاخص مقاومت به انسولین افراد دیابتی بیشتر از افراد غیر دیابتی و بر عکس شاخص حساسیت به انسولین کمتر می باشد. از طرف دیگر شاخص عملکرد سلول بتا در افراد غیر دیابتی بطور کاملاً معنی داری بیشتر از افراد دیابتی بود ($P < 0.002$). همچنین شاخص عملکرد سلول بتا در افراد دیابتی با کنترل بد بطور چشمگیری کمتر از افراد دیابتی با کنترل خوب بوده است و این موضوع نشان می دهد که اختلال عملکرد سلول های بتا در زیر گروه با کنترل بد از زیر گروه با کنترل خوب، بیشتر بوده است و افراد دیابتی به نوعی دچار اختلال عملکرد سلول بتا و مقاوم تر به انسولین هستند. این دو موضوع به نحوی کمبود نسبی انسولین را در گروه دیابتی نشان می دهد. از نقاط قوت مطالعه ما اینست که اختلاف سطوح سرمی آدیپونکتین افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد چاق غیر دیابتی را به تفکیک زن و مرد همسان از نظر سن، جنس و نمایه توده بدن بررسی نموده است. در مطالعه ما مشاهده گردید که در هر دو گروه دیابتی و غیر دیابتی سطوح سرمی آدیپونکتین در زنان بیشتر از مردان می باشد. این اختلاف احتمالاً ناشی از اثر هورمون های جنسی در کنترل سنتز و ترشح اشکال مختلف آدیپونکتین در دو جنس مخالف می باشد. این یافته نیز بایافته های دیگر محققان همخوانی دارد. Page و همکاران در مطالعه خود برای اولین بار ثابت کردند که القای کمبود تستوسترون بطور تجربی، آدیپونکتین موجود در گردش خون را افزایش می دهد، در صورتی که غلظت های فراتر از غلظت های فیزیولوژیک تستوسترون، بیان آدیپونکتین در مردان سالم را سرکوب می کند و نتیجه گرفتند که تستوسترون یا متابولیت های فعال آن ویا هردو، غلظت های خونی آدیپونکتین را کاهش و تجویز آندروژن غلظت های پایه آدیپونکتین را نیز کاهش می دهد [۳۹]. Xu و همکاران در مطالعه ای برای اولین بار ثابت کردند که تستوسترون بطور انتخابی سطوح خونی آدیپونکتین با وزن مولکولی بالا (HMW) را با مهار ترشح آن از آدیپوسیت ها، کاهش می دهد و بیان کردند این یافته می تواند توضیح منطقی برای مقادیر مختلف آدیپونکتین

موجود در دو جنس مخالف در انسان ها و جوندگان باشد همچنین مهار انتخابی آدیپونکتین با وزن مولکولی بالا (HMW) توسط تستوسترون ممکن است در اختلاف سطوح سرمی آدیپونکتین موجود در مردان و زنان نقش داشته باشد و تا حدودی می تواند توضیح دهد که چرا مردان نسبت به زنان برای مقاومت به انسولین و آترواسکلروز در معرض خطر بیشتری هستند [۴۰]. همچنین در این مطالعه مشاهده گردید زمانیکه سطوح سرمی آدیپونکتین بالاتر می باشد (گروه شاهد) سطوح سرمی انسولین و شاخص مقاومت به انسولین پایین تر و وضعیت پروفایل لیپید مناسب تر می باشد. با این وجود مشخص نیست که آیا آدیپونکتین سبب کاهش مقاومت به انسولین و بهتر شدن وضعیت پروفایل می گردد یا اینکه کاهش مقاومت به انسولین و یا پروفایل لیپید مناسب تر، سبب افزایش سطوح سرمی آدیپونکتین می شوند. هر چند بیشتر مطالعات بر احتمال اینکه آدیپونکتین مقاومت به انسولین را کاهش و حساسیت به انسولین را افزایش دهد، تاکید دارند. Yamauchi و همکاران در مطالعه ای ثابت کردند که با القای چاقی از طریق افزایش مصرف چربی، میزان بیان و سطوح سرمی آدیپونکتین کاهش و منجر به مقاومت به انسولین می شود. از طرفی تجویز آدیپونکتین نوترکیب به افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ یا افرادی با سطوح پایین آدیپونکتین به دلیل عوامل ژنتیکی یا محیطی، ممکن است نمونه ای از یک راهبرد درمانی جدید برای مقابله با مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ باشد. آنها در این خصوص برای آدیپونکتین چندین فایده درمانی تصور کرده اند: ۱- آدیپونکتین علاوه بر داشتن اثرات ضد دیابتیک و کاهش دهنده لیپید، ممکن است به عنوان یک فاکتور ضد التهابی از ایجاد آتروژنز نیز جلوگیری کند. ۲- اثرات ضد دیابتیک آدیپونکتین بدون افزایش وزن بدن می باشد. ۳- برخلاف ارتباط معمول چاقی با انسولین و مقاومت به لپتین، هیچگونه مقاومتی نسبت به آدیپونکتین در مدل های چاق و دیابت نوع ۲ مشاهده نشده است [۴۱]. در نتیجه می توان گفت کرد که احتمالاً سطوح سرمی آدیپونکتین در تمام انواع انسانی مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با افراد غیر دیابتی پایین تر است. احتمالاً سطوح

کاهش سطوح سرمی آن در افراد مبتلا به دیابت در مقایسه با افراد غیر دیابتی ضروری بنظر می رسد.

سیاسگزاری

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

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 (به ویژه شکل با وزن مولکولی بالای آدیپونکتین موجود در سرم) و ارتباط آن با شاخص های مقاومت به انسولین و دیگر عوامل تنظیم کننده هوموستاز کربوهیدرات و لیپید در افراد مستعد به اضافه وزن و چاقی که در معرض خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ 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

مآخذ

- Gerich JE. the genetic basis of type 2 diabetes mellitus impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity (Review). *Endocr Rev* 1998; 19: 491-503.
- Verhart JE, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 235.
- 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.
- 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.
- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46:3-10.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes* 2000;24:861-868.
- Berg AH, Combs TP, Scherer PE:ACRP30/adiponectin:an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13: 84-89.
- Goldstein BJ, and. Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2563-2568.
- Holst D, and Grimaldi PA. New factors in the regulation of adipose differentiation and metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 241-245.
- Gil-Campos M, Canete RR, and Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004;23 : 963-974.
- 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.
- 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.

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: 105–110.
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, Okamoto 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 nondiabetic 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- α . *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 of Type 2 Diabetes in the Japanese Population. *Diabetes Care* 2003; 26: 2015–2020.
35. Yu YH, Zhu H. Chronological changes in metabolism and functions of cultured adipocytes: a hypothesis for cell aging in mature 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 Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548–56.
38. Hoffstedt J, Arvidsson E, Sjölin E, Wåhle N, Arner P. Adipose Tissue Adiponectin Production and Adiponectin Serum Concentration in Human Obesity and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3): 1391–1396.
39. Page ST, Herbst KL, Amory AD, Braley CD, Alvin AM et al. Testosterone administration 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. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form 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 lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine* 2001; 7: 914–946.