مجله دیابت و لیپید ایران. مرداد- شهریور ۱۳۹۰؛ دوره ۱۰ (شماره ۶) ۶۰۷-۶۰۱

بررسی تاثیر دیابت تجربی نوع ۱ بر بیان ژن گیرنده‌های آدیپونکتین در پانکراس موش صحرایی نر

غلامعباس محمدی[1*]، سعیده صائب[1]، علی محمد عرب زاده[2]

چکیده

مقدمه: آدیپونکتین از جمله هورمون‌های اختصاصی بافت چربی است که در سال‌های اخیر به دلیل نقش ویژه آن در حساس نمودن بافت‌ها به انسولین مورد توجه زیادی قرار گرفته است. هموستاز گلوکز و متابولیسم آن در بدن اصلی‌ترین فرآیند متابولیکی است و خصوصیات مهم آنتی دیابتیک و ضدالتهابی آدیپونکتین دلیل اصلی علاقه محققین به شناسایی فاکتورهای تنظیم کننده ترشح و بیان آدیپونکتین است. هدف اصلی در این مطالعه بررسی تاثیر دیابت تجربی نوع ۱ بر بیان ژن گیرنده‌های ۱ و۲ آدیپونکتین در بافت پانکراس موش صحرایی نر بوده است.

روش‌ها: تعداد ۳۰ قطعه موش صحرایی نر سالم نژاد Sprague Dawly انتخاب شدند و به طور تصادفی به ۵ گروه کنترل، دیابتی ۱۰ روزه، دیابتی ۲۰ روزه ، دیابتی ۳۰ روزه و دیابتی ۱۰ روزه تحت درمان با انسولین تقسیم شدند. موش‌های گروه‌های دیابتی در فواصل زمانی ۱۰، ۲۰ و ۳۰ روز کشته شدند و بافت پانکراس آنها جدا شد. نسبت بیان ژن گیرنده‌های ۱ و ۲ آدیپونکتین به GAPDH به روش Real Time PCR مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: مقایسه نسبت‌های بیان ژن گیرنده‌های ۱و۲ آدیپونکتین در ۵ گروه مطالعه شده نشان داد گروه‌های مورد مطالعه اختلاف معناداری با هم دارند ($P<0/05$).

نتیجه گیری: از نتایج چنین بر می آید که در دیابت تجربی نوع ۱ نسبت بیان ژن گیرنده های آدیپونکتین در بافت پانکراس افزایش پیدا می‌کند همچنین این افزایش نسبت پس از تزریق انسولین تعدیل یافته که نشان دهنده اثر مهاری انسولین بر بیان ژن گیرنده‌ها است.

واژگان کلیدی: آدیپونکتین، گیرنده‌های ۱ و ۲ آدیپونکتین، دیابت تجربی نوع ۱

۱- بخش بیوشیمی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۲- بخش ویروس شناسی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

[*] ***نشانی:*** کرمان، بلوار باهنر، دانشگاه شهید باهنر، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، بخش بیوشیمی، پست الکترونیک: moghabbas@yahoo.com

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-04]

مقدمه

از بین تعداد معدودی آدیپوسیتوکین ترشح شده توسط بافت چربی آدیپونکتین بدلیل نقش ویژه آن در بروز دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی در انسان بطور ویژه مورد توجه قرار گرفته است[۱]. دو گیرنده این هورمون تحت عنوان AdipoRI[1] و AdipoRII[2] در سال ۲۰۰۳ جدا سازی و کلون شده اند و مشخص شد که بین موش و انسان بیش از ۷۰ درصد شباهت در توالی ژن و پروتئین وجود دارد [۲]. کاهش سطح این هورمون در انسان همراه با بروز چاقی، دیابت نوع۲، سندرم متابولیک، افزایش فشار خون و بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد و یافته های تجربی نشان می دهد که هورمون آدیپونکتین در ایجاد حساسیت به انسولین نقش داشته و دارای خواص ضد دیابتی می‌باشد [۳]. Kharroubi و همکاران در سال ۲۰۰۳ برای اولین بار گزارش دادند که افزایش قابل ملاحظه‌ای از بیان گیرنده های ۱ و ۲ آدیپونکتین در سلول‌های بتای پانکراس موش و انسان وجود دارد [۴]. در دیابت نوع ۱ تخریب سلول‌های بتای پانکراس باعث کاهش و یا قطع ترشح انسولین می‌شود و به دنبال آن سلول‌های بافت چربی و عضله نمی توانند گلوکز را جذب کنند که این امر موجب تجمع گلوکز در خون می‌شود[۵]. از آنجایی که هوموستاز گلوکز و متابولیسم آن در بدن اصلی‌ترین فرآیند متابولیکی می‌باشد و با توجه به این که آدیپونکتین به عنوان یک مارکر نوین ضد دیابت شناخته شده است، بررسی بیان ژن آدیپونکتین و گیرنده هایش در سال‌های اخیر مورد توجه محققین بسیاری قرار گرفته است [۶]. مطالعات صورت گرفته بیشتر مربوط به تغییرات بیان ژن آدیپونکتین در دیابت نوع ۲ بوده است و تغییرات بیان ژن آدیپونکتین و گیرنده هایش در دیابت نوع ۱ کمتر بررسی شده است [۶]. در مطالعات قبلی بیان ژن گیرنده‌های آدیپونکتین تنها در دو بافت عضله و کبد به همراه اثرات کوتاه مدت دیابت مورد بررسی قرار گرفته است در حالی که در مطالعه حاضر بافت پانکراس که بافت اصلی درگیر در دیابت نوع ۱ است در طول مدت یکماه بررسی شده است [۷].

1- Adiponectin Receptor1
2- Adiponectin Receptor2

هدف اصلی در این مطالعه بررسی تاثیر دیابت تجربی نوع ۱ بر بیان ژن گیرنده‌های آدیپونکتین در پانکراس موش صحرایی نر بوده است.

روش‌ها

تعداد ۳۰ قطعه موش صحرایی نر سالم نژاد Sprague Dawly با متوسط وزن ۳۲۰-۲۷۰ گرم انتخاب شدند. موش های صحرایی قبل از شروع آزمایش جهت برقراری تطابق فیزیولوژیک، به مدت یک هفته در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی با دسترسی آزاد به رژیم غذایی عادی (غذای مخصوص موش صحرایی به همراه آب آشامیدنی) نگهداری شدند.

موش‌ها به صورت تصادفی به پنج گروه شش تایی تقسیم شدند: گروه اول به عنوان کنترل تحت رژیم معمولی غذایی و آب قرار گرفتند، به گروه های دوم، سوم ، چهارم و پنجم، مقدار mg/kg ۵۵ استرپتوزوتوسین حل شده در سیترات سدیم به صورت داخل صفاقی توسط سرنگ انسولین و در یک نوبت تزریق شد[۸]. لازم به ذکر است که قبل از تزریق موش‌ها به مدت ۱۲ ساعت در حالت ناشتایی قرار گرفتند و قندخون آنها در حالت ناشتا با استفاده از دستگاه گلوکومتر اندازه‌گیری شد. ۷۲ ساعت پس از تزریق اولیه، دیابت آشکار در موش‌ها ظاهر و قندخون بالاتر از mg/dl ۳۰۰ به عنوان بروز دیابت در نظر گرفته شد [۹]. موش‌های گروه‌های دوم، سوم و چهارم به ترتیب با فاصله‌های زمانی ۱۰، ۲۰ و ۳۰ روز پس از دیابتی شدن پس از بیهوشی بوسیله اتر، با خون‌گیری از قلب کشته شده و بافت پانکراس آنها جدا شد همچنین وزن موش‌ها قبل از دیابتی شدن و در پایان هر دوره اندازه‌گیری شده و با وزن اولیه مقایسه گردید.گروه پنجم نیز به عنوان گروهی که تحت درمان هستند، انسولین دریافت کردند، به این صورت که مقدار u/kg۱ انسولین به صورت داخل صفاقی ۲ بار در روز و از سه روز مانده به کشتن به آنها تزریق شد[۷]، موش‌های این گروه نیز پس از ۱۰ روز کشته شده و جداسازی بافت‌های آنها انجام شد. برای خون‌گیری ابتدا موش‌ها با استفاده از اتر در یک دسیکاتور بی هوش شدند. سپس از قلب آنها به میزان ۲ میلی‌لیتر،

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-04]

خون‌گیری صورت گرفت. لازم به ذکر است که از موش‌های تمام گروه‌ها قبل از کشتن نمونه خون جهت سنجش میزان قند خون گرفته و قند خون آنها اندازه‌گیری شد.

استخراج RNA با استفاده از کیت تجاری RNeasy mini kit شرکت QIAGEN انجام شد [۱۰]. پس از استخراج RNA غلظت آن با استفاده از قرائت جذب در طول موج ۲۶۰ نانومتر با استفاده از دستگاه NanoDrop صورت گرفت همچنین خلوص نمونه‌ها با استفاده از نسبت جذب در ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر (۲۶۰/۲۸۰) مورد سنجش قرار گرفت طوری که اگر این نسبت (نزدیک به ۲ بود) خلوص RNA مورد تایید قرار می‌گرفت. سنتز cDNA با استفاده از آنزیم Revert Aid Tm M-MuLV Reverse Transcriptase محصول شرکت Fermentas در مخلوطی با حجم µl ۲۰ انجام شد [۱۱]. ارزیابی تغییرات بیان ژن گیرنده‌های ۱ و۲ آدیپونکتین (AdipoRI و AdipoRII) با روش Real Time PCR، آزمون مقایسه‌ای ΔΔCt با استفاده از دستگاه Line-GeneK Fluorescence Quantitative PCR Detection System انجام شد.

توالی پرایمر های مورد استفاده در این مطالعه

Gene	Sequence
Adiponectin	F: AATCCTGCCCAGTCATGAAG R: CATCTCCTGGGTCACCCTTA
AdipoRI	F: CTTCTACTGCTCCCCACAGC R: TCCCAGGAACACTCCTGCTC
AdipoRII	F: CCACACAACACAAGAATCCG R: CCCTTCTTCTTGGGAGAATG
GAPDH	F: AGTTCAACGGCACAGTCAAG R: TACTCAGCACCAGCATCACC

روش آزمون بر پایه کاربرد پروب های نشاندار با رنگ فلئورسنت SYBR Green و کیت Fermentase Maxima SYBR Green qPCR Master Mix(2X) محصول شرکت Qiagen استوار بود [۱۲].

در این مطالعه از ژن گلیسرآلدهید۳- فسفات دهیدروژناز (GAPDH) به عنوان کنترل داخلی یا کالیبراتور استفاده و تغییرات بیان ژن‌های مختلف با توجه به بیان ثابت این ژن ارزیابی گردید روش مورد استفاده در آنالیز داده‌ها بر پایه روش $c\Delta\Delta_t$ استوار بود [۱۳].

به منظور آنالیز آماری داده‌ها از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶ استفاده شد. تمام داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند. سطح معنی داری تست‌های آماری در مورد همه تست‌ها P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد. به منظور مقایسه بین میانگین‌های مختلف، از تست آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین وزن در همه گروه‌های دیابتی ۱۰، ۲۰ و ۳۰ روزه در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری را نشان داد (P<۰/۰۵). میانگین وزن در گروه دیابتی ۲۰ روزه (گروه ۴) در پایان ۲۰ روز و در مقایسه با گروه کنترل نیز کاهش معناداری را نشان داد (P<۰/۰۵). همچنین میانگین وزن در گروه دیابتی ۳۰ روزه (گروه ۵) در پایان ۳۰ روز و در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری را نشان داد (P<۰/۰۵). میانگین وزن در گروه ۳ که تحت درمان با انسولین بودند در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معناداری را نشان نداد (جدول ۱). میانگین غلظت گلوکز سرم در گروه‌های دیابتی ۱۰، ۲۰، و ۳۰ روزه نیز قبل و بعد از دیابتی شدن و همچنین در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری را نشان داد (P<۰/۰۵). در گروه ۳ نیز که تحت درمان با انسولین بودند میانگین گلوکز سرم، قبل و بعد از دیابتی شدن، در مقایسه با گروه کنترل، افزایش و همچنین بعد از دریافت انسولین کاهش معناداری را نشان داد (P<۰/۰۵) (جدول۱). مقادیر نسبت بیان ژن گیرنده‌های ۱ و ۲ آدیپونکتین به[1] GAPDH بافت پانکراس گروه‌های مختلف موش‌های صحرایی نر در جدول ۲ نشان داده شده است. در گروه دیابتی ۱۰ روزه بیان نسبی ژن گیرنده ۱ آدیپونکتین به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود و همچنین با سایر گروه‌ها به جز دیابتی ۲۰ روزه کاهش معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۵). بیان نسبی ژن گیرنده ۱ آدیپونکتین در گروه دیابتی ۲۰ روزه به طور معنی‌داری بیشتر از گروه‌های کنترل، دیابت ۱۰ روزه و درمان بود (P<۰/۰۵). در گروه دیابتی ۱۰ روزه که تحت درمان با انسولین بودند بیان ژن گیرنده ۱ آدیپونکتین به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود در حالی که از بقیه

1- Glyceraldehyde phosphate dehydrogenase

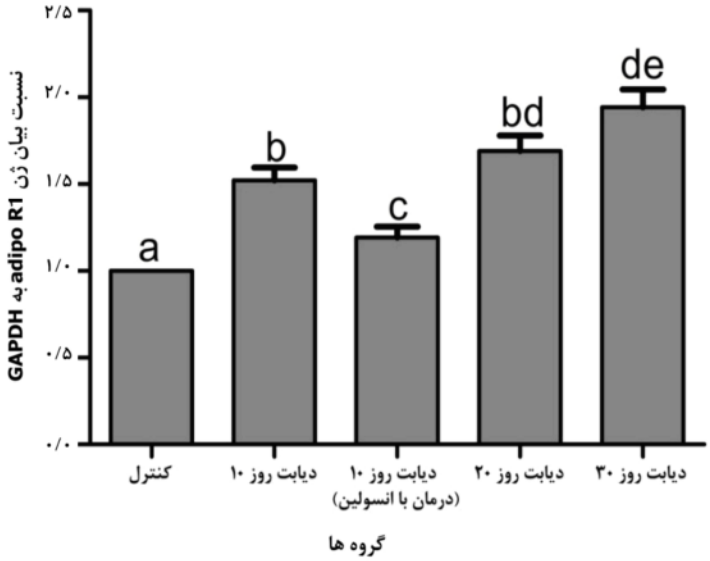
[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-04]

گروه‌ها به طور معنی‌داری کمتر بود (P<۰/۰۵). به طور کلی افزایش معنی‌دار نسبت بیان ژن گیرنده ۱ آدیپونکتین به GAPDH از گروه کنترل به ترتیب به سمت گروه‌های دیابتی ۱۰، ۲۰ و ۳۰ روزه مشاهده شد (P<۰/۰۵) (شکل ۱). مقایسه نسبت‌های بیان ژن گیرنده ۲ آدیپونکتین به GAPDH بافت پانکراس در ۵ گروه مطالعه شده نشان داد که این نسبت در گروه‌های دیابتی ۱۰، ۲۰ و ۳۰ روزه بطور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود، همچنین نسبت بیان ژن گیرنده ۲ در گروه درمان اگرچه نسبت به گروه‌های دیابتی کمتر بود اما با گروه کنترل افزایش معناداری داشت (P<۰/۰۵) (شکل ۲).

جدول ۱- مقایسه میانگین ± انحراف معیار وزن و غلظت گلوکز در گروه‌های مختلف موش‌های صحرایی نر (n=۶)

گروه	وزن (گرم)	گلوکز (mg/dl)
کنترل	[a] ۳۰۴/۵±۱۷/۹	[a] ۱۱۶/۶±۱۴/۴
قبل از دیابت روز ۱۰	[a] ۲۹۶/۵±۲۰/۴	[a] ۱۱۲/۰±۲۰/۸
بعد از دیابت روز ۱۰	[b] ۲۴۷/۶±۳۲/۳	[b] ۶۱۲/۸±۹۴/۲
قبل از دیابت روز ۱۰ (درمان با انسولین)	[a] ۳۰۴/۵±۱۷/۹	[a] ۱۱۲/۳±۱۱/۱
بعد از دیابت روز ۱۰ (درمان با انسولین)		[b] ۶۰۲/۸±۹۱/۵
بعد از درمان با انسولین دیابت روز ۱۰	[a] ۲۸۱/۰±۲۲/۶	[c] ۴۴۷/۵±۷۴/۸
قبل از دیابت روز ۲۰	[a] ۲۹۱/۵±۲۱/۶	[a] ۱۰۹/۵±۲۰/۳
بعد از دیابت روز ۲۰	[b] ۲۲۹/۱±۲۱/۹	[b] ۵۹۸/۰±۷۷/۱
قبل از دیابت روز ۳۰	[a] ۲۹۹/۱±۲۵/۰	[a] ۱۰۳/۵±۱۷/۸
بعد از دیابت روز ۳۰	[b] ۲۰۳/۱±۵۰/۹	[b] ۵۷۷/۶±۸۰/۴

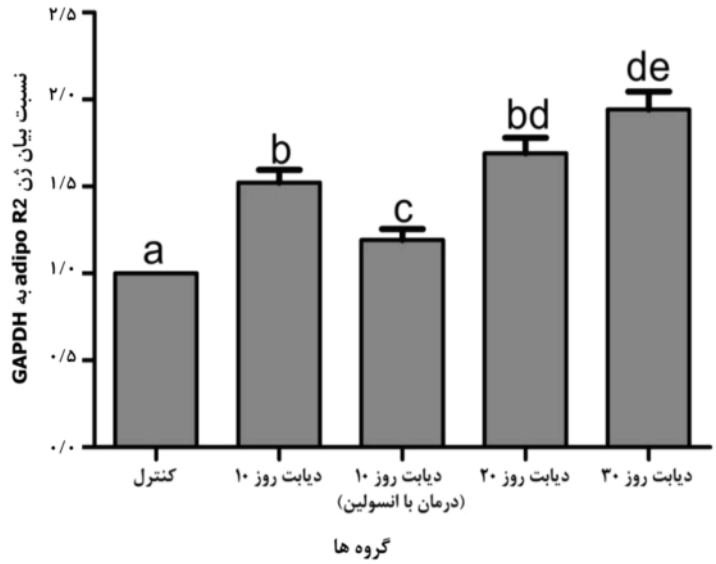
[a, b, c, d و e] حروف نامشابه در هر ستون نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها است (P<۰/۰۵)



شکل ۱- مقایسه میانگین ± خطای معیار نسبت بیان ژن adipo R1 به GAPDH بافت پانکراس گروه‌های مختلف موش‌های صحرایی نر (n=۶)

[a, b, c, d و e] حروف نامشابه نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها است (P<۰/۰۵).

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-04]



شکل ۲- مقایسه میانگین ± خطای معیار نسبت بیان ژن adipo R2 به GAPDH بافت پانکراس گروه‌های مختلف موش‌های صحرایی نر (n=۶)

a, b, c, d و e حروف نامشابه نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها است (P<۰/۰۵).

بحث

بیماری دیابت همواره شیوع و مرگ‌ومیر زیادی را به دنبال داشته و با ایجاد بیماری‌های دیگری نیز در ارتباط بوده است. این بیماری با بروز ناهنجاری‌های بیوشیمیایی و عملکردی در بافت کبد از جمله تغییرات متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها همراه است. این تغییرات به ویژه به علت اثری که بر روی عملکرد کبد از نظر تنظیم هموستاز گلوکز خون دارند حائز اهمیت می‌باشند [۱۴]. نتایج حاصل از مطالعه حاضر در زمینه ارزیابی وزن در گروه‌های مختلف دیابتی نشان داد که میانگین وزنی در گروه‌های دیابتی مورد مطالعه در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری را داشتند اما گروهی که تحت درمان با انسولین بودند کاهش معناداری را نشان نداد.گروه دیابتی ۳۰ روزه بیشترین کاهش وزن را داشتند و این تغییرات همان طوری که انتظار می‌رفت با علائم کلاسیک دیابت که یکی از آنها از دست دادن وزن است مطابقت داشت [۹]. در مطالعه حاضر موش‌های صحرایی نر۷۲ ساعت پس از تزریق استرپتوزوسین دچار هیپرگلیسمی شده و میانگین گلوکز سرم در تمام گروه‌های دیابتی افزایش معنی‌داری را نشان داد. مقادیر گلوکز سرم در گروهی تحت درمان با انسولین بودند پس از دریافت انسولین کاهش معناداری را در مقایسه با شرایط دیابتیک نشان داد.

یکی از اجزای مهم سازوکارهای حفظ هومئوستاز بدن، آدیپونکتین مشتق از بافت چربی است که فعالیت‌های بیولوژیکی متعددی را در بدن تنظیم می‌کند. عملکردهای شناخته شده برای آدیپونکتین شامل تنظیم متابولیسم کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها، اثرات ضد التهابی، ضد انسداد عروقی، ضد توموری و ضد آنژیوژنز می‌باشد [۱۵].

Kharroubi و همکاران در سال ۲۰۰۳ برای اولین بار گزارش دادند که افزایش قابل ملاحظه‌ای از بیان گیرنده‌های ۱ و ۲ آدیپونکتین در سلول‌های بتای پانکراس موش و انسان وجود دارد. همچنین بیان گیرنده‌های آدیپونکتین زمانی که در معرض اولئات که یک اسید چرب آزاد غیر اشباع است قرار می‌گیرند، افزایش می‌یابد [۴].

Wade و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان دادند که هر دو گیرنده ۱ و ۲ آدیپونکتین در پانکراس موش‌ها بیان می‌شوند. بیان ژن گیرنده ۲ بین موش‌های چاق و لاغر مشابه بود در حالی‌که بیان ژن گیرنده ۱ به طور معناداری در پانکراس موش‌های چاق کاهش پیدا کرده بود [۱۶].

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-04]

مطالعه حاضر برای اولین بار به بررسی بیان ژن گیرنده‌های آدیپونکتین در پانکراس موش‌های دیابتی شده با STZ[1] پرداخت و نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد که بیان ژن هر دو گیرنده آدیپونکتین در طول یک ماه سیر صعودی داشته بطوری که بیان ژن گیرنده‌ها در گروه دیابتی ۳۰ روزه حدودا ۲ برابر افزایش یافت همچنین گروه درمان شده با انسولین در مقایسه با گروه‌های دیابتی کاهش بیان ژن گیرنده‌ها را نشان داد. Tsuchida و همکاران در سال ۲۰۰۴ مشخص کردند که انسولین دارای اثر تنظیمی منفی روی گیرنده‌های آدیپونکتین است و اثر تنظیمی انسولین روی گیرنده ۱ و ۲ با واسطه PI3K[2] صورت می‌پذیرد [۱۷] که نتایج آنها یافته‌های ما در مورد اثر تنظیمی منفی انسولین را تایید می‌کند.

مطالعات نشان داده‌اند که تیمار سلول‌های بتای پانکراس با انسولین و آدیپونکتین گلبولار بیان لیپوپروتئین لیپاز را القا می‌کند. همچنین اولئات بیان گیرنده‌های ۱ و ۲ آدیپونکتین را در سلول‌های پانکراس بعد از اینکه ۴۸ ساعت در معرض آن بودند افزایش داد. این واقعیت که اسیدهای چرب آزاد بیان ژن گیرنده‌های آدیپونکتین را افزایش می‌دهند و آدیپونکتین لیپوپروتئین لیپاز را القا می‌کنند (آنزیمی که اسیدهای چرب آزاد را به بافتها تحویل می‌دهد)، نشان می‌دهد که آدیپونکتین می‌تواند در مواقعی که در رسیدن قند به سلول‌های بتای پانکراس محدودیت وجود دارد، مواد غذایی دیگر را به این سلول‌ها برساند [۴]. بنابراین شاید بتوان گفت در شرایط دیابتیک و به موازات افزایش آدیپونکتین، بیان لیپوپروتئین لیپاز در سلول‌های پانکراس افزایش یافته و در پاسخ، گیرنده‌های آدیپونکتین نیز افزایش می‌یابند. تنظیم بیان گیرنده‌های آدیپونکتین در پانکراس می‌تواند سازوکار تنظیم اثرات آدیپونکتین موجود در گردش خون در شرایط دیابتیک باشد که هنوز مطالعات زیادی روی آن صورت نگرفته و نیازمند تحقیقات بیشتری است [۴]. اگرچه ویژگی‌های فارماکولوژیکی آدیپونکتین در سال‌های اخیر مورد مطالعه زیادی قرار گرفته است، اما سازوکاری که اثرات فیزیولوژیکی خود را در بافت‌های هدف اعمال می‌کند هنوز به طور کامل شناخته نشده؛ از طرفی ممکن است که تنظیم بیان ژن گیرنده‌های آدیپونکتین علاوه بر انسولین تحت تاثیر هورمون‌ها و شرایط تغذیه‌ای مختلفی باشد که نیازمند تحقیقات بیشتر در این زمینه می‌باشد.

سپاسگزاری

این تحقیق با استفاده از حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام گرفته است. نگارندگان بدین وسیله از پشتیبانی مالی و اجرایی این معاونت و همه عزیزانی که به نحوی در انجام این پروژه مشارکت داشته‌اند صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایند.

1- Streptozotocin
2- Phosphatidylinositol 3-kinases

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-04]

مأخذ

1. Koerner, A., J. Kratzsch, and W. Kiess, Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversical, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 19(4): 525-546.
2. Yamauchi, T., et al., Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423(6941): 762-769.
3. Sir-Petermann, T., et al., Serum adiponectin and lipid concentrations in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction* 2007; 22(7): 1830.
4. Kharroubi, I., et al., Expression of adiponectin receptors in pancreatic [beta] cells. *Biochemical and biophysical research communications* 2003; 312(4): 1118-1122.
5. Donath, M., et al., Inflammatory mediators and islet ß-cell failure: a link between type 1 and type 2 diabetes. *Journal of Molecular Medicine* 2003; 81(8): 455-470.
6. Hajer, G., T. Van Haeften, and F. Visseren, Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European heart journal* 2008; 29(24): 2959.
7. Inukai, K., et al., Regulation of adiponectin receptor gene expression in diabetic mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2005; 288(5): E876.
8. Mitra, S., et al., Effect of D-400, a herbomineral preparation on lipid profile, glycated haemoglobin and glucose tolerance in streptozotocin induced diabetes in rats. *Indian J Exp Biol* 1995; 33: 798-800.
9. Akbarzadeh, A., et al., Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2007; 22(2): 60-64.
10. Coughlin, C.C., et al., Effect of Marked Weight Loss on Adiponectin Gene Expression and Plasma Concentrations&ast. *Obesity* 2007; 15(3): 640-645.
11. Mistry, T., et al., Leptin and adiponectin interact in the regulation of prostate cancer cell growth via modulation of p53 and bcl 2 expression. *BJU international* 2008; 101(10): 1317-1322.
12. Palmela, I., et al., Elevated Levels of Bilirubin and Long-Term Exposure Impair Human Brain Microvascular Endothelial Cell Integrity. *Current Neurovascular Research* 2011; 8(2): 153-169.
13. Pfaffl, M.W., A new mathematical model for relative quantification in real-time RT–PCR. *Nucleic acids research* 2001; 29(9): e45.
14. Kim, S.W., et al., Proteomic and transcriptomic analysis for streptozotocin induced diabetic rat pancreas in response to fungal polysaccharide treatments. *Proteomics* 2008; 8(11): 2344-2361.
15. Weyer, C., et al., Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001; 86(5): 1930.
16. Wade, T.E., et al., Adiponectin receptor-1 expression is decreased in the pancreas of obese mice. *Journal of Surgical Research* 2009; 154(1): 78-84.
17. Tsuchida, A., et al., Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279(29): 30817.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-04]