مجله دیابت و لیپید ایران. بهار ۱۳۸۸؛ دوره ۸(شماره ۳) ۲۲۶-۲۱۹

# بررسی نقش پلی‌مورفیسم ژن ویسفاتین در تغییرات تراکم معدنی استخوان در بیماران دیابتی

خدیجه میرزایی[۱]، محمدجواد حسین زاده[۲]، آرش حسین نژاد*[۱]، نازیلا جعفری[۱]، اعظم نجم افشار[۱]، مظاهر رحمانی[۱]، باقر لاریجانی[۱]

## چکیده

**مقدمه:** ارتباط بین ابتلا به دیابت نوع ۲ و بیماری استئوپروز مورد تردید است. به نظر می‌رسد علاوه بر نقش آدیپوکین ها در متابولیسم گلوکز، بر متابولیسم استخوان نیز موثر باشند و باعث ایجاد تغییر در تراکم استخوان شوند. هدف از این مطالعه ارزیابی ارتباط بین سطح سرمی ویسفاتین، آدیپونکتین و پلی مورفیسم (rs2110385) ژن ویسفاتین با تراکم معدنی استخوان است.

**روش‌ها:** این مطالعه به صورت مقطعی بر روی ۳۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد . ارزیابی‌های آزمایشگاهی شامل FBS، HbA1C، پروفایل چربی ، سطح سرمی ویسفاتین و آدیپونکتین بود. BMD لگن و ستون فقرات با DEXA اندازه گیری شد. از روش PCR-RFLP برای تعیین ژنوتیپ ژن ویسفاتین استفاده گردید.

**یافته‌ها:** تراکم معدنی استخوان لگن و Z-score آن در ژنوتیپ GG به طور معناداری پایین‌تر از سایر ژنوتیپ‌ها بود. نتایج حاصل از این مطالعه ارتباط معناداری بین سطح سرمی ویسفاتین با تراکم معدنی لگن ( r = -۰/۳۱ ) نشان داد. سطح سرمی آدیپونکتین و ویسفاتین مستقل از سن و نمایه توده بدنی، ارتباط معنا داری با تراکم معدنی استخوان لگن داشتند.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نقش احتمالی آدیپوکین ها را در تغییرات تراکم استخوان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پیشنهاد می کند و ممکن است تغییرات ساختاری در ژن ویسفاتین در تعیین سطح سرمی آن و در نهایت تراکم معدنی استخوان تاثیرگذار باشد.

**واژگان کلیدی:** تراکم استخوان ،آدیپوکین ها، ژنوتیپ ویسفاتین ، ویسفاتین ، آدیپونکتین

۱- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲- دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* ***نشانی:*** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، تلفن: ۳۸-۸۸۲۲۰۰۳۷، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۸۲، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

تاریخ دریافت:۸۸/۱/۱۹ تاریخ درخواست اصلاح: ۸۸/۲/۲۰ تاریخ پذیرش: ۸۸/۲/۲۸

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19 ]

## مقدمه

تغییرات تراکم استخوان در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد تردید است و مطالعات پیشین، نتایج ضد و نقیضی در این مورد گزارش نموده اند[۱۲-۱].

عوارض عمده بیماری دیابت نوع ۲ شامل نفروپاتی، نوروپاتی، رتینوپاتی ،بیماری‌های ماکروووسکولار و میکروووسکولار و تغییر متابولیسم استخوان هستند[۱۳]. استئوپنی در افراد مبتلا به دیابت باعث افزایش شکستگی‌های استخوان[۱۴،۱۵] و تاخیر در بهبود شکستگی [۱۶،۱۷] می‌شود که کیفیت زندگی را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

شیوع دیابت به علت افزایش اپیدمیک چاقی و سایر عوامل خطر متابولیک در حال افزایش است[۲۰-۱۸]. افزایش چاقی به ویژه در ناحیه شکمی، از جمله ویژگی‌های شایع متابولیک در بیماری دیابت نوع ۲ است[۲۱]. مطالعات اخیر موید ارتباط قوی بین میزان توده چربی و تراکم استخوان است که این ارتباط علاوه بر دلایل مکانیکی آن، ممکن است به دلیل هورمون های مترشحه از این بافت باشد[۲۲]. ترشح آدیپوکین ها از سلول‌های چربی و یا ماکروفاژهای مستقر در این بافت، سبب القای نوعی التهاب مزمن می‌شود که انتظار می رود نقش مهمی در ایجاد مقاومت به انسولین و ابتلا به دیابت نوع ۲ ایفا کند[۲۶-۲۳]. از سوی دیگر برخی مطالعات بین سطح سرمی آدیپوکین ها و میزان تراکم معدنی استخوان ارتباط معنی داری را گزارش کرده اند[۳۱-۲۷].

آدیپونکتین و ویسفاتین از جمله سایتوکین های مترشحه از بافت چربی هستند که به عنوان عوامل احتمالی موثر در متابولیسم استخوان از آنها یاد شده است[۳۲]. ویسفاتین که در گذشته با نام فاکتور افزاینده کلونی پیش سلول B[1] شناخته می شد، اخیراً به عنوان آدیپوکین معرفی شده است و به نظر می رسد نقش مهمی در هموستاز گلوکز خون ایفا کند[۳۳]. نتایج حاصل از مطالعات اخیر، عملکرد ویسفاتین را بر سلول‌های پیش ساز استئوبلاست در انسان نشان داده‌اند [۳۴].

آدیپونکتین، آدیپوکین ۳۰ کیلودالتونی است که از آدیپوسیت ها ترشح می شود. ساختار مولکولی این هورمون مشابه پلی پپتید کلاژن بوده و سبب افزایش حساسیت به انسولین می گردد [۳۷-۳۵]. سطح سرمی آدیپونکتین در افراد مبتلا به چاقی ، بیماری شریان کرونری و دیابت نوع ۲ کاهش می یابد[۴۱-۳۸]. این آدیپوکین در مطالعات مختلف به عنوان عامل آنتی دیابتیک و آنتی آتروژنیک [۴۲،۴۳] مطرح شده و اثرات ضد التهابی [۴۶-۴۳] و آنژیوژنیک [۴۷،۴۸] شناخته شده ای دارد. در رابطه با اثرات این آدیپوکین ها بر تراکم استخوان یافته های ضد و نقیضی گزارش شده [۲۲، ۳۲-۲۸] و این در حالی است که مطالعه در زمینه تغییرات ساختاری ژن‌های مربوط به این آدیپوکین ها بسیار محدود بوده است. از طرفی مطالعات نشان می دهند که عوامل ژنتیکی، تعیین کننده اصلی اختلاف تراکم استخوان بوده و میزان تاثیر این عوامل تقریباً ۸۰-۴۶٪ برآورد شده است[۴۹]. نقش ژنتیک در متابولیسم استخوان نه تنها در ایجاد حداکثر توده استخوانی است بلکه در سرعت از دست دادن تراکم استخوانی در دوران پیری و برخی بیماری ها موثر بوده [۵۰]. به تازگی برخی مطالعات به بررسی تاثیر SNP[2] های موجود در ژن آدیپوکین ها بر تراکم استخوان پرداخته اند[۴۹، ۵۳-۵۱].

همچنین مطالعات اخیر وجود پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی را در ژن ویسفاتین گزارش نموده اند که احتمالاً با ابتلا به دیابت نوع ۲ ارتباط دارد. برخی از این پلی مورفیسم ها ارتباط معناداری با هموستاز گلوکز نشان می دهند[۵۴]. ارزیابی پلی مورفیسم ها در نواحی کد کننده و پروموتر ژن ویسفاتین بر غلظت گلوگز ، قند خون ۲ ساعته و انسولین تاثیر داشته است[۵۷-۵۵].

تاکنون گزارشی در مورد ارتباط سطح سرمی ویسفاتین و پلی مورفیسم ژن آن با تراکم استخوان منتشر نشده است. بنابراین مطالعه حاضر به منظور ارزیابی همراهی چند شکلی ژن ویسفاتین و سطح سرمی ویسفاتین و آدیپونکتین با تراکم معدنی استخوان در بیماران دیابتی طراحی شده است.

1 -Pre-B cell colony-enhancing factor

2 -Single nucleotide polymorphism

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19 ]

## روش‌ها

### جمعیت مورد بررسی

این مطالعه به صورت مقطعی[1] بر روی ۳۲ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد. افراد شرکت کننده در این مطالعه از میان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان شریعتی از بهمن سال ۱۳۸۶ تا خرداد سال ۱۳۸۷ بودند. معیار تشخیص ابتلا به دیابت نوع ۲ در این بیماران بر اساس معیار سازمان جهانی بهداشت بود[۵۸]. معیار ورود به مطالعه شامل سن بیش از ۴۰ سال ، نمایه توده بدنی بالاتر از ۲۵ $kg/m^2$، و حداقل گذشت ۲ سال از زمان تشخیص دیابت بود. معیار خروج از مطالعه، شامل سابقه ابتلا به دیابت نوع ۱، انسولین درمانی و ابتلا به هر نوع بیماری مزمن دیگر به جز دیابت نوع ۲ بود. رضایت نامه کتبی آگاهانه از تمام افراد شرکت کننده پیش از ورود به مطالعه گرفته شد. پروتکل مطالعه به وسیله کمیته اخلاق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم تصویب گردید.

### سنجش تراکم استخوان

سنجش تراکم معدنی استخوان با روش DEXA و بوسیله دستگاه لونار انجام شد (Lunar Corporation, Madison, Wisconsin, 53713. USA). طبق استاندارد روزانه و فانتوم مخصوص کنترل، دستگاه مرتباً کنترل و بازبینی می شد. برای سنجش تراکم استخوان، اسکنر مربوط بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده در ناحیه ستون فقرات (دوم تا چهارم) از قسمت جلو به عقب و همچنین ابتدای استخوان ران (گردن، تروکانتر، وارد و کل ران ) بررسی شد که تراکم بر حسب $g/cm^2$ بیان گردید.

### ارزیابی های آزمایشگاهی

نمونه‌های خون وریدی بعد از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی گرفته شد و پس از سانتریفیوژ و جدا کردن سرم در دمای $-80^{o}C$ نگهداری شد. سطح سرمی گلوکز با روش GOD/PAP ، اندازه‌گیری شد. هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) با روش HPLC[2] تعویض یونی و با استفاده از دستگاه DS5 Ingland اندازه گیری و مقادیر به صورت درصد بیان شدند. سطح سرمی ویسفاتین با روش ELISA با حساسیت ۳۰ pg/ml و به ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی[3] درون گروهی[4] وبین گروهی[5] ۴/۳ ٪ و ۷/۵ ٪ تعیین گردید.
(Human visfatin ELISA kit ,AdipoGen Pharmaceuticals, Belmont, Seoul Korea).
سطح سرمی آدیپونکتین با روش ELISA با حساسیت ۱۰۰pg/ml و به ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی درون گروهی و بین گروهی ۵/۱۵٪ و ۳/۸۲٪ تعیین گردید (Human Adiponectin ELISA kit, AdipoGen Pharmaceuticals , Belmont , Seoul , Korea).

### استخراج DNA

برای استخراج DNA از خون کامل از کیت استخراج DNA با نام تجاری FlaxiGen (QIAGENkit Inc. Valencia, CA) استفاده گردید. DNA استخراج شده تا زمان انجام واکنش های PCR و RFLP در دمای $4^{o}C$ نگهداری شد.

### تعیین ژنوتیپ

DNA ژنومیک تمام افراد به منظور تعیین نوکلئوتید G یا T در موقعیت 4689G/T- ژن ویسفاتین با روش RFLP-PCR مورد ارزیابی قرار گرفت. ژنوتیپ ویسفاتین با استفاده از کیت ژنوتیپ ویسفاتین RS2110385 طراحی شده توسط نویسندگان تعیین گردید.

### آنالیزهای آماری

نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند. از نرم افزار رایانه‌ای SPSS ویرایش ۱۵ برای آنالیز های آماری استفاده شد. آزمون T-test برای مقایسه متغیرهای کمی به کار گرفته شد. آنالیز تمام متغیر های کیفی با آزمون Chi-squre انجام گردید. همچنین از ANOVA برای مقایسه متغیرهای کمی در میان ژنوتیپ ها استفاده گردید. سطح معناداری تمام آزمون‌ها با احتمال کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

1 -cross-sectional
2 -High Pressure Liquid Chromatography
3 -Coefficient of variation
4 -Inter-assay
5 -Intra-assay

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19 ]

## یافته‌ها

در این مطالعه ۳۲ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ شرکت نمودند که مشخصات دموگرافیک و بیوشیمیایی آنها در جدول ۱ نشان داده شده است که ۸۱/۳٪ آنها زن بودند. درصد شیوع ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم مورد بررسی در این مطالعه در مورد GG ، GT و TT به ترتیب ۳۷/۵٪ ، ۴۳/۸٪ و ۱۸/۸٪ بود. بررسی وضعیت تراکم استخوان در میان ژنوتیپ‌ها نشان داد که شیوع استئوپروز در ژنوتیپ GG ۳۳/۳٪ بود، ولی در سایر ژنوتیپ‌ها تراکم استخوان طبیعی بود و یا استئوپنی داشتند که اختلافشان معنادار بود(جدول ۲).

میانگین‌سن در میان ژنوتیپ‌های مورد بررسی، تغییر معناداری نداشت (جدول ۳) . نتایج مطالعه حاضر نشان داد در ژنوتیپ GG، نمایه توده بدنی نسبت به دو گروه دیگر پایین‌تر است. همچنین یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان داد تراکم و Z-score استخوان لگن در ژنوتیپ GG به طور معناداری پایین‌تر از سایر ژنوتیپ ها بود که این اختلاف در مورد استخوان ستون فقرات معنادار نبود. ارتباط نتایج مطالعه حاضر ارتباط مثبت معناداری بین تراکم استخوان ستون فقرات (r=۰/۵۱۹ و p=۰/۰۰۲)، T-score ستون فقرات (r=۰/۵۷۷ و p=۰/۰۰۱)، تراکم استخوان لگن (r=۰/۳۰۱ و p=۰/۰۹) و Z-score استخوان لگن (r=۰/۶۶۴ و p=۰/۰۰۱) باسطح سرمی آدیپونکتین نشان داد. همچنین این ارتباط با نمایه توده بدنی نیز معنادار بود(r=۰/۵۴ و p=۰/۰۰۱).شواهد حاصل از این مطالعه در بررسی ارتباط بین نمایه توده بدنی با تراکم استخوان نشان داد که همبستگی معنادار مثبتی بین T-score (p=۰/۰۰۱ و r=۰/۵۴۶) و Z-score (p=۰/۰۲ و r=۰/۳۸۸) تراکم استخوان ستون فقرات با BMI وجود دارد.

در مدل تک متغیره، پس از در نظر گرفتن تراکم معدنی استخوان لگن به عنوان متغیر وابسته و تطبیق متغیرهای سن و نمایه توده بدن، میزان سرمی ویسفاتین به صورت مستقل از سن و نمایه توده بدنی ارتباط معنی داری با تراکم استخوان لگن داشت (P=۰/۰۱۸). همچنین در این مدل آدیپونکتین نیز مستقل از سن و نمایه توده بدنی، ارتباط معنی داری با تراکم استخوان لگن داشت (P=۰/۰۵۹).

**جدول ۱-ویژگی های دموگرافیک و بیوشیمیایی افراد شرکت کننده در مطالعه**

| | |
|---|---|
| **سن (سال)** | ۵۶±۹ |
| **مدت تشخیص ابتلا به دیابت نوع ۲(ماه)** | ۵۱±۳۹ |
| **نمایه توده بدن($kg/m^2$)** | ۳۰/۴±۴/۹ |
| **(mg/dl) FBS** | ۱۶۴±۶۴ |
| **(%) Hb A1C** | ۷±۲ |
| **غلظت سرمی ویسفاتین(ng/ml)** | ۱۴/۹۵±۱۶/۹۳ |
| **غلظت سرمی آدیپونکتین(µg/ml)** | ۵/۸۳±۲/۲۴ |
| **تراکم استخوان لگن($g/cm^2$)** | ۰/۹۴±۰/۱۴ |
| **تراکم استخوان ستون فقرات($g/cm^2$)** | ۱/۰۸±۰/۲۱ |

مقادیر± نشانگر میانگین ± انحراف معیار است. نوع مطالعه: مقطعی تعداد شرکت‌کنندگان: ۳۲ بیمار دیابتی

**جدول ۲-شیوع استئوپنی و استئوپروز در بین ژنوتیپ ها**

| وضعیت / ژنوتیپ | طبیعی(٪) | استئوپنی(٪) | استئوپروز(٪) |
|---|---|---|---|
| TT | ۶۶/۷ | ۳۳/۳ | ۰۰ |
| GG | ۵۰/۰ | ۱۶/۷ | ۳۳/۳ |
| GT | ۴۲/۹ | ۵۷/۱ | ۰۰ |

مقادیر± نشانگر میانگین ± انحراف معیار است. نوع مطالعه: مقطعی تعداد شرکت‌کنندگان: ۳۲ بیمار دیابتی

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19 ]

**جدول ۳-ویژگی بیماران بر طبق ژنوتیپ**

| متغیرها | ژنوتیپ | | |
|---|---|---|---|
| | TT | GG | GT |
| سن (سال)† | ۶۴±۹ | ۵۵±۸ | ۵۴±۸ |
| نمایه توده بدنی($kg/m^2$) * | ۳۲/۳±۴/۹ | ۲۷/۳ ±۱/۶ | ۳۲/۲± ۵/۶ |
| تراکم استخوان لگن ($g/cm^2$)† | ۰/۹±۰/۵ | ۰/۸۸±۰/۱۳ | ۱/۰۰ ±۰ /۱۵ |
| T-score لگن† | -۰/۸۰±۰/۴۹ | -۱/۰۸±۱/۲۵ | -۱/۱۲±۱/۴۱ |
| Z-score لگن† | -۰/۲۰±۰/۹۹ | -۰/۶۶±۰/۹۵ | ۰/۲۷±۰/۹۴ |
| تراکم استخوان ستون فقرات($g/cm^2$)† | ۰/۹۷±۰/۱۲ | ۱/۱۳±۰/۲۶ | ۱/۰۹±۰/۱۸ |
| T-score ستون فقرات† | -۱/۸۶±۱/۰۳ | -۱/۳۱±۰/۷۹ | -۰/۹۵ ± ۱/۴۹ |
| Z-score ستون فقرات† | -۰/۹۶ ±۰/۹۱ | -۰/ ۷۵ ± ۰/ ۴۶ | -۰/۶۵ ± ۱/۱۹ |
| آدیپونکتین(µg/ml) † | ۶/۳۳± ۰/۶۲ | ۵/۲۳±۱/۴۷ | ۶/۱۴± ۳/۳۷ |
| ویسفاتین (ng/ml) * | ۲۸/۲۷ ±۲۳/۳۱ | ۱۶/۰۰± ۱۸/۴۹ | ۸/۳۴ ± ۷/۴۴ |

مقادیر± نشانگر میانگین ± انحراف معیار است. نوع مطالعه: مقطعی
تعداد شرکت‌کنندگان: ۳۲ بیمار دیابتی
* مقدار P از نظر آماری معنی‌دار بود (P< ۰/۰۵).
† مقدار P از نظر آماری معنی‌دار نبود(P> ۰/۰۵).

## بحث

ارتباط بیماری دیابت با استئوپروز، از موارد مورد اختلاف است که‌بخشی از آن به علت عامل مخدوش کننده نمایه توده بدن است که‌در کنار سیر طبیعی بیماری دیابت تغییر می‌کند. توده چربی علاوه بر سازوکاری که‌از طریق افزایش بار مکانیکی بر اسکلت بدن سبب تغییر تراکم استخوان می‌گردد، با ترشح آدیپوکین‌ها نیز می‌تواند در این فرآیند موثر باشد[۳۰].

یافته‌های حاصل از مطالعه Peng XD وهمکارانش[۳۲] در بررسی ارتباط سطوح آدیپوسایتوکین‌ها با تراکم استخوان در مردان چینی ۲۰ تا ۸۰ ساله نشان داد که آدیپونکتین شاخص مستقل پیشگویی کننده تراکم استخوان در افراد بوده است. همچنین تحقیقات اخیر که غلظت آدیپونکتین و تراکم استخوان در مردان سالمند[۲۸]، زنان یائسه سالم [۳۰]، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ [۲۲] و نیز مردان و زنان یائسه مبتلا به دیابت [۲۹] را بررسی نموده‌اند، ارتباط این آدیپوکین را با تراکم استخوان گزارش نموده‌اند. مطالعه حاضر نشان داد که ارتباط معنی داری بین آدیپوکین‌های آدیپونکتین و ویسفاتین با تراکم معدنی استخوان به ویژه در ناحیه لگن وجود دارد. مطالعات انجام شده در زمینه این آدیپوکین‌ها گاه نتایج متناقضی را ارائه نموده اند به صورتی که در مطالعه‌ای که اخیراً توسط Gonnelli S و همکارانش [۳۱] انجام شده، ارتباطی بین آدیپونکتین و تراکم استخوان در مناطق مختلف اسکلت بدن نیافته است. به نظر می رسد این نتایج متناقض به دنبال‌برخی از معیارهای ورود به مطالعه نظیر جنس و سن بوده است. به طوری که نتایج این ارتباط در مردان مورد تاکید بیشتری بوده و در این موارد، آدیپونکتین تاثیر منفی بر تراکم استخوان در مردان داشته است[۳۲]. البته تغییرات نژادی و قومیتی را نیز باید در نظر داشت به صورتی که‌در آسیای جنوب شرقی مقادیر متفاوتی از نمایه توده بدنی گزارش شده که این توده بدنی پایین‌تر نسبت به نژادهای اروپایی و آمریکایی در بررسی ارتباط آن‌باتراکم استخوان وسطح سرمی آدیپوکین‌های موثر در متابولیسم استخوان تاثیرگذار بوده است.

اگرچه مطالعات اندکی در زمینه بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژن‌های آدیپوکین‌ها و سطح سرمی آنها و نیز ارتباطشان با تراکم استخوان انجام شده است، اما نتایج حاصل از آنها اهمیت واریانت های ژنتیکی آدیپوکین‌ها بر میزان تراکم استخوان را آشکار می سازد.

Kim SM و همکارانش [۴۹] در مطالعه‌ای به بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم‌های گیرنده لپتین با سطح سرمی آن و تراکم استخوان پرداختند. یافته‌های حاصل از ارزیابی آنها نشان داد

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19 ]

که یکی از عوامل ژنتیکی تعیین کننده حداکثر توده استخوانی در زنان کره‌ای، پلی‌مورفیسم LEPR Lys109Arg می‌باشد. Zhang ZL و همکارانش [۵۱] ارتباط بین SNP های ژن آدیپونکتین و متغیرهای تراکم استخوان را در زنان سالم چینی بررسی نمودند. نتایج حاصل از ارزیابی آنها بین هیچ یک از SNP های مورد بررسی و حداکثر تراکم استخوان ارتباط معناداری نشان نداد.

مطالعه دیگری در همین زمینه توسط Lee WY و همکارانش [۵۲] انجام شد که شواهد به دست آمده از بررسی آنها بین پلی‌مورفیسم T45G واقع دراگزون ۲ ژن آدیپونکتین و تراکم استخوان ستون فقرات زنان کره‌ای، ارتباط معناداری نشان داد. تاثیر سطح سرمی لپتین و پلی مورفیسم گیرنده آن بر هموستاز استخوان در مردان سالمند توسط Crabbe P و همکارانش [۵۳] ارزیابی شد. نتایج حاصل از مطالعه آنها ارتباطی بین ژنوتیپ های LEPR و سطح سرمی این آدیپوکین نشان نداد. در زمینه پلی مورفیسم ژن ویسفاتین، مطالعات تاثیر پلی مورفیسم‌های واقع درپروموترژن رابر هموستاز گلوکز نشان داده‌اند اما ارتباط آن با تراکم معدنی استخوان ارزیابی نشده است. یافته‌های مطالعه حاضر بین سطح سرمی ویسفاتین و واریانت‌های ژنوتیپ این آدیپوکین ارتباط معناداری نشان داد و از طرفی نتایج موید همراهی پلی مورفیسم پروموتر ژن ویسفاتین با تغییرات Z-score و تراکم معدنی استخوان لگن بود. مطالعات تجربی در این زمینه نشان دهنده نقش ویسفاتین بر عملکرد سلول‌های پیش ساز استئوبلاستی در انسان بوده است که بانتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد. از طرفی به نظر می‌رسد که اختلاف ژنتیکی در پروموتر ژن ویساتین بر بیان این ژن تاثیر گذارده و با تغییراتی که در سطح سرمی این آدیپوکاین ایجاد می‌نماید، سبب تغییر در عملکرد سلول‌های استئوبلاستی شده و استعداد ابتلا به استئوپروز را افزایش می‌دهد. درمجموع مطالعه حاضر موید نقش بارز آدیپوکین‌های ویسفاتین و آدیپونکتین در تغییرات تراکم معدنی استخوان در افراد دیابتی بوده که این رابطه مستقل از سن و نمایه توده بدنی می‌باشد.

## سپاسگزاری

این مطالعه تحت حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است .نویسندگان این مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از پرسنل محترم آزمایشگاه هورمون مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران اعلام می نمایند.

## ماخذ

1. Christensen JO, Svendsen OL Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 1999; 10:307–311.
2. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, Tao JL, Cummings SR Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993; 118: 657–665
3. Zh Maghbooli, A Hossein-nezhad, M Khoshniat, H Adibi, N Mohammadzadeh, B Larijani,A Study of Bone Mineral Density in Diabetes Mellitus Patients, *Iranian J Publ Health* 2007;37-44
4. Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, Nijs J, Poor G, Pols H, Falch JA, Hammermeister G, Reid DM, Benevolenskaya L, Weber K, Cannata J, O'Neill TW, Felsenberg D, Silman AJ, Reeve J The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOS study. *Osteoporos Int* 2001; 12:688–698
5. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings SR Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. J *Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:32–38
6. Hossein-nezhad A, Larijani B، Pajouhi M، Adibi H، Maghbooli J, Type 2 diabetes mellitus and the effects of lifestyle on bone mineral density in pre-and postmenopausal women. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders* 2004; 3:53
7. Ishida H, Seino Y, Matsukura S, Ikeda M, Yawata M, Yamashita G, Ishizuka S, Imura H Diabetic osteopenia and circulating levels of vitamin D metabolites in type 2 (noninsulin-dependent) diabetes*Metabolism* 1985; 34:797–801

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19 ]

8. Giacca A, Fassina A, Caviezel F, Cattaneo AG, Caldirola G, Pozza G Bone mineral density in diabetes mellitus. *Bone* 1988; 9:29–36
9. Weinstock RS, Goland RS, Shane E, Clemens TL, Lindsay R, Bilezikian JP Bone mineral density in women with type II diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 1989; 4:97–101.
10. Okuno Y, Nishizawa Y, Sekiya K, Hagiwara S, Miki T, Morii H Total and regional bone mineral content in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Nutr Sci Vitaminol* 1991; (Tokyo) 37 [Suppl]:S43–49.
11. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T Bone mineral density measured by dual energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone* 1993;14:29–33
12. Sosa M, Dominguez M, Navarro MC, Segarra MC, Hernandez D, de Pablos P, Betancor P Bone mineral metabolism is normal in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*1996; 10:201–205.
13. A. Räkel, O. Sheehy, E. Rahme and J. LeLorier, Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes, *Diabetes Metab* 2008;34 (3): 193–205.
14. R. Bouillon, Diabetic bone disease, Calcif. *Tissue Int* 1991;49: 155–160.
15. L. Forsen, H.E. Meyer, K. Midthjell and T.H. Edna, Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trondelag Health Survey, *Diabetologia* 1999; :920–925.
16. L. Cozen, Does diabetes delay fracture healing?, *Clin. Orthop. Relat Res* 1972*;*82 :134–140.
17. A.M. Herskind, K. Christensen, K. Norgaard-Andersen and J.F. Andersen, Diabetes mellitus and healing of closed fractures. *Diabetes Metab* 1992; 18:63–64.
18. King H., Aubert R.E., Herman W.H.: Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
19. Hedley A.A., Ogden C.L., Johnson C.L., et al: Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-2850.
20. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF, Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003;290: 1884-1890.
21. Susan Sam, Steven Haffner, Michael H. Davidson, Ralph B. D'Agostino, Sr., Steven Feinstein, George Kondos, Alfonso Perez, and Theodore Mazzone. Relationship of Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue with Lipoprotein Particle Number and Size in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2008;57:2022-2027.
22. Lenchik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI, Langefeld CD, Carr JJ, Bowden DW. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone* 2003 ;33(4):646-51.
23. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008; 34(1):2-11.
24. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548–2556.
25. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Rahmani M, Shafaei AR, Larijani B. Relationship between leptin concentration and insulin resistance. Horm Metab Res 2007;39(12):903-7.
26. Fantuzzi G, Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911–919.
27. El Hage R, Jacob C, Moussa E, Youssef H, Groussard C, Pineau JC, Jaffré C. Leptin, insulin, IGF-1 and bone mass in a group of sedentary adolescent girls. *J Med Liban* 2008;56(4):220-5.
28. Basurto L, Galván R, Cordova N, Saucedo R, Vargas C, Campos S, Halley E, Avelar F, Zárate A. Adiponectin is associated with low bone mineral density in elderly men. *Eur J Endocrinol* 2009;160(2):289-93.
29. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(2):265-73.
30. Jürimäe J, Jürimäe T, Leppik A, Kums T. The influence of ghrelin, adiponectin, and leptin on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2008;26(6):618-23.
31. Gonnelli S, Caffarelli C, Del Santo K, Cadirni A, Guerriero C, Lucani B, Franci B, Nuti R. The relationship of ghrelin and adiponectin with bone mineral density and bone turnover markers in elderly men. *Calcif Tissue Int* 2008; 83(1):55-60.
32. Peng XD, Xie H, Zhao Q, Wu XP, Sun ZQ, Liao EY. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men. *Clin Chim Acta*2008; 387(1-2):31-5.
33. Fonseca-Alaniz, M.H., Takada, J., Alonso-Vale, M.I., Lima, F.B., Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(5 Suppl):S192-203.
34. Xie H, Tang SY, Luo XH, Huang J, Cui RR, Yuan LQ, Zhou HD, Wu XP, Liao EY. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2007; 80(3):201-10.
35. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930–1935.


[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19 ]

36. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947–953.
37. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR Adiponectin: more than just another fat hormone*? Diabetes Care* 2003;26:2442–2450.
38. Arita, 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; 257:79–83.
39. Miyazaki T, Shimada K, Mokuno H, Daida H Adipocyte derived protein, adiponectin, is associated with smoking status in patients with coronary artery disease. *Heart* 2003;89:663–664.
40. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimoura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y, Osaka CAD Study Group Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85–89.
41. Hu, E; Liang, P; Spiegelman, BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. 1996;271:10697–10703.
42. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Ohashi K, Sakai N, Shimomura I, Kobayashi H, Terasaka N, Inaba T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; 26: 106 (22): 2767-70.
43. Ouchi N; Kihara S; Arita Y; Okamoto Y; Maeda K; Kuriyama, H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296–1301.
44. Wolf, AM; Wolf, D; Rumpold, H; Enrich, B; Tilg, H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. 2004;323:630–635.
45. Wulster-Radcliffe, MC; Ajuwon, KM; Wang, J; Christian, JA; Spurlock, ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316:924–929.
46. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723 –1732.
47. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, Funahashi T, Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004;279:1304–1309.
48. Shibata, R; Ouchi, N; Kihara, S; Sato, K; Funahashi, T; Walsh, K. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem* 2004;279:28670–28674.
49. Kim SM, Kim SH, Lee JR, Jee BC, Ku SY, Suh CS, Choi YM, Kim JG, Moon SY. Association of leptin receptor polymorphisms Lys109Arg and Gln223Arg with serum leptin profile and bone mineral density in Korean women. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(4):421.e1-8.
50. Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1993;8:1-9.
51. Zhang ZL, He JW, Qin YJ, Hu YQ, Li M, Liu YJ, Zhang H, Hu WW. Association between SNP and haplotypes in PPARGC1 and adiponectin genes and bone mineral density in Chinese nuclear families. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28(2):287-95.
52. Lee WY, Rhee EJ, Oh KW, Kim SY, Jung CH, Yun EJ, Baek KH, Kang MI, Kim SW. Identification of adiponectin and its receptors in human osteoblast-like cells and association of T45G polymorphism in exon 2 of adiponectin gene with lumbar spine bone mineral density in Korean women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(5):631-7.
53. Crabbe P, Goemaere S, Zmierczak H, Van Pottelbergh I, De Bacquer D, Kaufman JM. Are serum leptin and the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor determinants of bone homeostasis in elderly men? *Eur J Endocrinol* 2006;154(5):707-14.
54. Zhang YY, Gottardo L, Thompson R, Powers C, Nolan D, Duffy J, Marescotti MC, Avogaro A, Doria A , A visfatin promoter polymorphism is associated with low-grade inflammation and type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14(12):2119-26.
55. Bailey SD, Loredo-Osti JC, Lepage P, Faith J, Fontaine J, Desbiens KM, Hudson TJ, Bouchard C, Gaudet D, Pérusse L, Vohl MC, Engert JC, Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population. *Diabetes* 2006; 55(10): 2896-902.
56. Körner A, Böttcher Y, Enigk B, Kiess W, Stumvoll M, Kovacs P, Effects of genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) on obesity, glucose metabolism, and blood pressure in children. *Metabolism* 2007; 56(6): 772-7.
57. Jian WX, Luo TH, Gu YY, Zhang HL, Zheng S, Dai M, Han JF, Zhao Y, Li G, Luo M. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in in a Chinese population. *Diabet Med* 2006; 23(9):967-73.
58. Alberti KG, Zimmet PZ, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-553.

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19 ]