مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۲، شماره ۲، تابستان ۹۱، صفحات ۱۱۰ تا ۱۱۵

Original Article

بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین rs۲۲۴۱۷۶۶ با سرطان روده بزرگ در جمعیت تهران

اکرم صفائی[۱]، خاتون کریمی[۲]، مارال ارکانی[۲]، فاطمه رستمی[۳]، الهام اربابی[۴]، محسن واحدی[۵]، سیدرضا محبی[۶]، محمد وفایی[۷]، سید رضا فاطمی[۸]، محمدرضا زالی[۹]

[۱] کارشناسی ارشد ژنتیک، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۲] کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۳] کارشناسی ارشد بیوشیمی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۴] کارشناسی ارشد ژنتیک نباتات، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۵] کارشناسی ارشد آمار زیستی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۶] دکتری ویروس شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۷] متخصص جراحی عمومی، انجمن استومی ایران
[۸] دانشیار، فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۹] استاد، فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *مطالعات زیادی رابطه بین کاهش سطح آدیپونکتین و ایجاد مقاومت به انسولین، چاقی و افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ را گزارش کرده‌اند. هدف از این مطالعه، ارزیابی میزان شیوع پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین (rs ۲۲۴۱۷۶۶) در تهران و بررسی نقش این پلی مورفیسم در افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ (CRC) است.*

روش بررسی: *در این مطالعه مورد- شاهدی، با استفاده از روش PCR-RFLP، به صورت تصادفی ۱۰۷ نفر بیمار مبتلا به سرطان روده بزرگ و ۱۰۷ نفر به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. جهت تحلیل آماری از آزمون کای‌دو و نرم‌افزار (۱۶) SPSS استفاده شد.*

یافته‌ها: *ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین rs ۲۲۴۱۷۶۶ و افزایش ریسک ابتلا به سرطان روده بزرگ یافت نشد. ژنوتایپ هتروزیگوت GT ارتباط معنی‌داری با سرطان روده بزرگ نشان نداد (OR= ۱/۰۲[نسبت شانس]؛ ۹۵٪CI=۰/۵۲-۱/۹۷). ژنوتیپ هموزیگوت موتانت GG کاهش ریسک ابتلا به سرطان روده بزرگ را نشان داد (OR= ۰/۰۱۵؛ ۹۵٪CI=۰/۲۹-۰/۷۸؛ p=۰/۰۲۵). شیوع آلل موتانت در دو جمعیت بیمار و شاهد مشابه بود (OR=۱/۱۵، ۹۵٪CI=۰/۴۵-۱/۱۹).*

نتیجه‌گیری: *نتایج مطالعه نشان داد که واریانت آدیپونکتین rs ۲۲۴۱۷۶۶، فاکتور مهمی برای ابتلا به سرطان روده بزرگ نیست.*

واژگان کلیدی: پلی‌مورفیسم، PCR-RFLP،CRC، ژن آدیپونکتین، سرطان روده بزرگ.

مقدمه

سرطان روده بزرگ بیماری است که در آن، سلول‌های بدخیم (سرطانی) در بافت روده بزرگ تشکیل می‌شوند. عوامل متعددی در ایجاد و گسترش سرطان روده بزرگ نظیر سن، رژیم غذایی، سابقه خانوادگی افراد، سیگار کشیدن، کم تحرکی، مصرف الکل و چاقی دخالت دارند (۱). یکی دیگر از

آدرس نویسنده مسئول: تهران، مرکز تحقیقات گوارش و کبد ، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، اکرم صفائی
(**email**: akramsafaei.134@gmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۶/۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۱/۲۳

عوامل ایجاد سرطان روده بزرگ پولیپ‌ها هستند که شامل دسته‌ای از سلول‌ها هستند که در مخاط کولون رشد می‌کنند. این پولیپ‌ها ممکن است تبدیل به تومورهای بدخیم شوند (۲). در کنار همه این عوامل، از نقش فاکتورهای ژنتیکی در گسترش بدخیمی‌های روده بزرگ نمی‌توان چشم‌پوشی کرد.

آدیپونکتین، پروتئینی است که شمار زیادی از فرایندهای متابولیکی شامل متابولیسم گلوکز و چربی را تنظیم می‌کند (۳). سطح هورمون آدیپونکتین با اندکس توده بدنی (BMI) رابطه معکوس دارد (۴). این پروتئین که شامل ۲۴۴ اسید آمینه است از ۴ بخش تشکیل شده است. یک بخش که برای هدایت هورمون و ترشح آن به خارج سلول است، قسمتی که بین گونه‌های مختلف متفاوت است، بخش دیگر منطقه‌ای شامل ۶۵ اسید آمینه است که شباهت زیادی به توالی پروتئین‌های کلاژن دارد و دیگری یک دمین گلوبولار (دایره‌ای) است که شباهت بسیار زیادی با TNF-α دارد (۵). دلایلی وجود دارد که بر اساس آنها، آدیپونکتین را به عنوان یک آنتی تومور مطرح می‌کنند: ۱- آدیپونکتین باعث فعال شدن کاسپازهای ۸ و ۹ و ۳ (که در مرگ برنانه ریزی شده ی سلول نقش دارند) می‌شود (۴)، ۲- از رشد و تکثیر سلولی جلو گیری می‌کند (۳) و ۳- آدیپونکتین باعث افزایش سطح بیان پروتئین BCL-2 (پروتئینی که در مرگ برنامه‌ریزی سلول نقش دارد) می‌شود (۶).

کاهش سطح آدیپونکتین باعث افزایش سطح IGF1 (فاکتور رشد انسولین) شده که از مرگ برنامه ریزی شده سلول جلوگیری می‌کند و در نتیجه افزایش خطر ابتلا به سرطان‌های مختلف مثل سرطان کولون را به دنبال خواهد داشت (۹-۷). اهمیت بیان ژن آدیپونکتین در ارتباط با سرطان در تنظیم ترشح استروژن، فاکتور نکروز دهنده تومور (۱۰) و فاکتور رشد شبه انسولین (IGF1) (۱۱) می‌باشد. از آنجایی که پلی‌مورفیسم در ژن آدیپونکتین باعث کاهش بیان هورمون آدیپونکتین می‌شود (۱۲)، بیان پروتئین‌های تحت کنترل آدیپونکتین، زیاد شده و تقسیم سلولی و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول به گونه‌ای پیش می‌رود که به پدیده تومورزایی دامن می‌زند. بنابراین با توجه به اثر ضد سرطانی هورمون آدیپونکتین انتظار می‌رود که پلی‌مورفیسم در ژن مذکور با سرطان همبستگی داشته باشد. همچنین کاهش بیان ژن آدیپونکتین با ایجاد چاقی (۱۳) و مقاومت به انسولین (۱۴) مرتبط است و خود این عوامل، فاکتورهای قوی برای افزایش خطر ابتلا به روده بزرگ هستند (۱۵). در نتیجه ارتباط بین پلی مورفیسم مذکور با سرطان روده بزرگ دور از انتظار نیست.

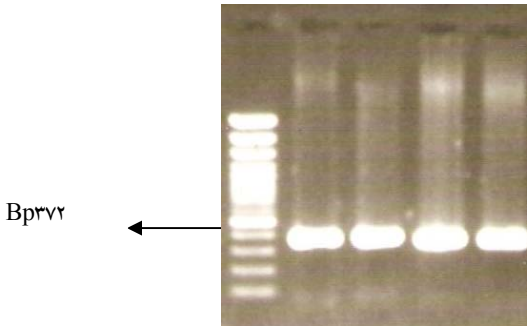
مطالعات زیادی رابطه معنی‌داری بین کاهش سطح آدیپونکتین و افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ راگزارش کرده‌اند (۱۸-۱۶).در مطالعه‌ای در آمریکا، محققان علاوه بر اثبات کاهش سطح آدیپونکتین در اثر پلی‌مورفیسم در ژن آن، ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم آدیپونکتین و سرطان روده بزرگ گزارش کردند (۱۲).

جایگاه ژن آدیپونکتین بازوی بزرگ کروموزوم ۳ است. در پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین rs۲۲۴۱۷۶۶، اسید نوکلئیک شماره ۵۳ در اگزون شماره ۲ که تیمیدین است با گوانین جایگزین می‌شود (۱۹). این مطالعه با هدف ارزیابی میزان شیوع پلی مورفیسم ژن آدیپونکتین rs۲۲۴۱۷۶۶ در تهران و بررسی نقش این پلی‌مورفیسم در افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ (CRC) انجام شد.

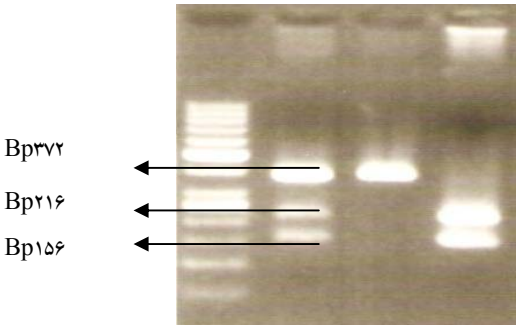
مواد و روشها

این مطالعه مورد- شاهدی، جهت بررسی پلی‌مورفیسم در ژن آدیپونکتین rs ۲۲۴۱۷۶۶ انجام شد. به کلیه بیماران و گروه کنترل در مورد نحوه استفاده از نتایج و داوطلبانه بودن شرکت در این مطالعه توضیح داده شد و از داوطلبین شرکت در مطالعه، رضایت نامه آگاهانه کتبی اخذ گردید. فرم رضایت‌نامه اخلاقی شرکت در مطالعه توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات کبد و گوارش دانشگاه شهید بهشتی تصویب شده و مورد استفاده قرار گرفت. از تمامی بیماران و شاهدان، نمونه خون محیطی به میزان ۱۰ میلی‌لیتر جهت انجام آزمایشات ژنتیکی اخذ شد و برای استخراج DNA مورد استفاده قرار گرفت. در مورد افراد بیمار و شاهد اطلاعاتی شامل وضعیت استعمال دخانیات، سن و جنسیت تهیه گردید. نمونه‌های مورد استفاده در این مطالعه طی سال‌های ۱۳۸۷ تا ۱۳۸۹ جمع‌آوری شدند. استخراج DNA با روش فنل- کلروفورم و رسوب‌گیری با اتانول انجام شد و روش PCR-RFLP برای تعیین ژنوتایپ به کار گرفته شد. پرایمرها در این آزمایش، پرایمر پیش برنده 5´GAAGTAGACTCTGCTGAGATGG3´ و پرایمر معکوس 3´ 5´ TATCAGTGTAGGTCTGTGATG برای تکثیر قطعهbp ۳۷۲ بودند. برنامه PCR شامل ۳۵ سیکل با برنامه ۱۰ دقیقه ۹۳ درجه سانتی‌گراد، ۴۵ ثانیه ۹۳ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه ۶۴ درجه سانتی‌گراد، ۴۵ ثانیه ۷۲ درجه سانتی‌گراد و ۱۰ دقیقه ۷۲ درجه سانتی‌گراد بود. بعد از انجام PCR، جهت اطمینان از تکثیر قطعه مورد نظر،تمامی نمونه‌ها روی ژل آگارز ۱ درصد الکتروفورز گردیدند (شکل ۱، مارکر

۱۰۰ BP DNA). سپس باقیمانده محصول جهت هضم آنزیمی به مدت ۱۶ ساعت در مجاورت آنزیم SmaI قرار گرفت (شکل ۲، مارکر ۵۰ BP DNA). پس از اتمام مدت انکوباسیون، محصولات دوباره روی آگارز ۲ درصد الکتروفورز شده و مورد بررسی قرار گرفتند. باندهای مشاهده شده شامل سه باند ۱۵۶ bp، ۲۱۶ و ۳۷۲ که نشان دهنده نوع هتروزیگوت، دو باندbp ۱۵۶ و ۲۱۶ نشان دهنده هموزیگوت موتانت و تک با ند ۳۷۲bp نشان دهنده هموزیگوت طبیعی بودند. آزمون کای‌دو به منظور به دست آوردن اختلاف فراوانی آللی بین گروه‌ها ی بیمار و شاهد استفاده شد. با استفاده از تحلیل آماری، نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI) محاسبه و ارتباط بین پلی‌مورفیسم و بیماری مشخص گردید. تحلیل‌های آماری توسط نرم‌افزار۱۶ SPSS انجام شد.



شکل ۱- قطعات تکثیر شده DNA برای ژن آدیپونکتین rs۲۲۴۱۷۶۶



شکل ۲- قطعات DNA پس از هضم آنزیم برای ژن آدیپونکتین

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۰۷ بیمار مبتلا به سرطان روده بزرگ با میانگین سنی ۱۲/۴۴±۵۴/۹۷ سال و ۱۱۰ فرد گروه شاهد با میانگین سنی ۱۷/۴۶±۴۴/۵۱ سال مورد بررسی قرار گرفتند. نسبت مرد به زن درگروه بیمار ۰/۹۱ و در گروه شاهد ۰/۸۴ بود. اکثر افراد بیمار و شاهد، غیرسیگاری بودند (جدول ۱).

جدول ۱- مشخصات گروه‌های بیمار و شاهد مورد مطالعه

پارامتر ها	شاهدان (تعداد=۱۰۷)	بیماران (تعداد=۱۰۷)
سن(سال)	۱۷/۴۶±۴۴/۵۱*	۱۲/۴۴±۵۴/۹۷*
جنسیت		
مرد	۴۹(۴۵/۸)†	۵۱ (۴۷/۷)†
زن	۵۸ (۵۴/۲)	۵۶ (۵۲/۳)
وضعیت سیگار کشیدن		
غیر سیگاری	۹۰(۸۴/۱)	۹۰(۸۴/۱)
سابقه سیگار	۱ (۰/۹)	۲ (۱/۹)
افراد سیگاری	۱۵ (۱۴/۰)	۱۶(۱۵/۰)

*میانگین ± انحراف معیار
†اعداد داخل پرانتز معرف در صد هستند.

نمونه‌های DNA افردگروه بیمار و افراد گروه شاهد، برای ناحیه ژنی ADI rs ۲۲۴۱۷۶۶ تکثیر شدند. در توزیع ژنوتیپی برای افراد سالم، ۸ نفر هموزیگوت موتانت GG (۷/۵٪)، ۲۹ نفر هتروزیگوت GT (۲۷/۱٪) و ۷۰ نفر هموزیگوت طبیعی TT (۶۵/۴٪) بودند. در توزیع ژنوتیپی برای افراد بیمار، ۳ نفر هموزیگوت موتانت GG (۲/۸٪)، ۲۹ نفر هتروزیگوت GT (۲۷/۱٪) و ۷۵ نفر هموزیگوت طبیعی TT (۷۰/۱٪) بودند. توزیع ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین rs۲۲۴۱۷۶۶ در دو گروه بیمار و شاهد در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲- نتایج نهایی پلی‌مورفیسم ADI rs۲۲۴۱۷۶۶ در دو گروه بیمار و شاهد

SNP	شاهدان (تعداد=۱۰۷)	بیماران (تعداد=۱۰۷)	نسبت شانس	فاصله اطمینان ٪۹۵	p-value
Rs224176 پلی مورفیسم ژن آدیپونکتین					۰/۲۹
TT	۷۰(۶۵/۴ ٪)	۷۵(۷۰/۱)	۱*	----	---
GT	۲۹(۲۷/۱٪)	۲۹(۲۷/۱٪)	۱/۰۲	۱/۹۷-۰/۵۲	۰/۹۵
GG	۸(۷/۵٪)	۳(۲/۸٪)	۰/۰۱۵	۰/۷۸-۰/۲۹	۰/۰۲۵
GG/GT	۳۷(۳۴/۶٪)	۳۲(۲۹/۹٪)	۰/۷۷	۱/۴۵-۰/۴۵	۰/۴۳
مقایسه فراوانی آللی (%)					
T	۱۶۹(۷۹/۰٪)	۱۷۹(۸۳/۶٪)	۱*	---	---
G	۴۵(۲۱/۰٪)	۳۵(۱۶/۴٪)	۷/۳۴	۱/۱۹-۰/۴۵	۰/۲۱

*رفرنس

میزان شیوع آلل G موتانت در گروه بیمار ۱۶/۴٪ و در افراد کنترل ۲۱/۰٪ محاسبه گردید که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر فراوانی آللی مشاهده نشد (۱/۱۹-۰/۴۵= فاصله اطمینان۹۵٪؛ ۷/۳۶=نسبت شانس). نسبت شانس برای

هموزیگوت موتانت در مقابل هموزیگوت طبیعی (GG/TT) ۰/۰۱۵ (۰/۷۸-۰/۲۹= فاصله اطمینان۹۵٪) و برای هتروزیگوت در مقابل هموزیگوت طبیعی ۱/۰۲ (GT/TT) (۱/۹۷- ۰/۵۲=فاصله اطمینان۹۵٪) محاسبه گردید. زمانی که ژنوتیپ‌های موتانت و هتروزیگوت به عنوان آلل مغلوب در نظر گرفته شدند، ارتباط معنی‌داری بین وجود آلل موتانت و افزایش خطر ابتلا به بیماری یافت نشد (OR=۰/۷۷؛ ۱/۴۵-۰/۴۵=۹۵٪CI).

بحث

این مطالعه نشان داد که واریانت ژن آدیپو نکتین، فاکتور مهمی برای ابتلا به سرطان روده بزرگ نیست (p=۰/۲۹). در این مطالعه شیوع آلل موتانت در دو جمعیت بیمار و شاهد مشابه بود. در مطالعه حاضر جنسیت (p=۰/۴۷) و استعمال مواد مخدر (p=۰/۸۳) ارتباط معنی‌داری با ا فزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ نداشت.

مطالعات نشان داده‌اند که سطح پایین آدیپونکتین با افزایش خطر ابتلا به بدخیمی‌هایی که در نتیجه چاقی و مقاومت به انسولین ایجاد می‌شوند، مرتبط است (۱۷). از جمله سرطان-های مرتبط با کاهش سطح آدیپونکتین، لوسمی (۲۰)، سرطان روده بزرگ (۲۱)، سرطان معده (۲۲)، سرطان پروستات (۲۳) و سرطان پستان (۲۴) گزارش شده است. فرضیه‌ای که برای علت همبستگی بین سرطان و پلی‌مورفیسم در ژن آدیپونکتین وجود دارد این است که پلی‌مورفیسم در ژن آدیپونکتین باعث کاهش بیان این پروتئین شده (۲۵) و در نتیجه اثر ضدسرطانی آدیپونکتین روی سلول‌ها کمتر القا می‌شود. مطالعات مربوط به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم مذکور و سرطان روده بزرگ محدود است. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۸ در شمال آمریکا صورت گرفت، ارتباط معنی‌داری بین واریانت‌های ژن آدیپونکتین در جایگاه پروموتور ژن و افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ گزارش شد (۱۲). نتایج مطالعه‌ای در چین، مبنی بر ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین با سرطان روده بزرگ است (۲۶). از طرفی دیگر، در مطالعه‌ای که در انگلستان در سال ۲۰۰۹ در همین زمینه انجام شد، ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم‌های شایع ژن آدیپونکتین و سرطان روده بزرگ مشاهده نشد (۲۷).

این اختلاف در مطالعات گوناگون ممکن است ریشه در گوناگونی فاکتورهای ژنتیکی داشته باشد که روی فعالیت هورمون آدیپونکتین موثر هستند. به عنوان مثال، از آنجایی که آدیپونکتین برای ایفای نقش خود به گیرنده‌اش متصل می‌شود، پلی‌مورفیسم در ژن رسپتور آدیپونکتین (که باعث کاهش در سطح گیرنده آدیپونکتین می شود) (۲۸) می‌تواند باعث کاهش اثر ضدسرطانی هورمون مذکور شود.

همچنین این اختلاف ممکن است ناشی از تفاوت در محیط و فاکتورهای متغیری باشد که باعث کاهش سطح بیان آدیپونکتین می‌شوند (۲۹). به منظور برطرف کردن این تضادها و تعیین دقیق نوع همبستگی پلی‌مورفیسم آدیپونکتین با سرطان روده بزرگ، انجام تحقیقاتی با نمونه‌های بیشتر و در نظر گرفتن BMI و محیط زندگی افراد تحت مطالعه پیشنهاد می‌شود.

در مطالعه حاضر، هیچ ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین rs۲۲۴۱۷۶۶ و سرطان روده بزرگ یافت نشد و فراوانی آلل موتانت بین دو جامعه بیمار و کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. اختلاف مشاهده شده در مطالعات گوناگون می‌تواند ریشه در این مساله داشته باشد که تحقیقات انجام شده در مناطق جغرافیایی گوناگون روی نژادهای متفاوت انجام شده است.

تشکر و قدردانی

درپایان از بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ و افراد سالمی که در این مطالعه با ما همکاری کردند و همچنین از مسئولین مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که تمامی هزینه‌های این پروژه را بر عهده داشتند، قدردانی می‌نماییم.

REFERENCES

1. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? Int J Epidemiol 1980; 9: 227-31.
2. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med 2005; 352: 1851-60.
3. Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? J Mol Med 2002; 80: 696-702.
4. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. Nat Med 2001; 7: 947-53.

5. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. Curr Biol 1998; 8: 335–38.

6. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N. 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: 1723–32.

7. Giovannucci E, Pollak MN, Platz EA, Willett WC, Stampfer MJ, Majeed N, et al. A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 9: 345-49.

8. Ma J, Pollak M, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens C, et al. A prospective study of plasma levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3, and colorectal cancer risk among men. Growth Horm IGF Res 2000; 10 Suppl A: S28-29.

9. Manousos O, Souglakos J, Bosetti C, Tzonou A, Chatzidakis V, Trichopoulos D, et al. IGF-I and IGF-II in relation to colorectal cancer. Int J Cancer 1999; 83: 15-17.

10. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. Obes Rev 2004; 5: 153–65.

11. Chabrolle C, Tosca L, Dupont J. Regulation of adiponectin and its receptors in rat ovary by human chorionic gonadotrophin treatment and potential involvement of adiponectin in granulosa cell steroidogenesis. Reproduction 2007; 133: 719-31.

12. aklamani VG, Wisinski KB, Sadim M, Gulden C, Do A, Offit K, et al. Variants of the adiponectin (ADIPOQ) and adiponectin receptor 1 (ADIPOR1) genes and colorectal cancer risk. JAMA 2008; 300: 1523-31.

13. Bouatia-Naji N, Meyre D, Lobbens S, Séron K, Fumeron F, Balkau B .ACDC/adiponectin polymorphisms are associated with severe childhood and adult obesity. Diabetes 2006; 55: 545-50.

14. Stumvoll M, Tschritter O, Fritsche A, Staiger H, Renn W, Weisser M, et al. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. Diabetes 2002; 51: 37-41.

15. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. J Nutr 2001; 131: S3109-20.

16. Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Leavitt A, Tao Y, Gaziano JM, et al. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 546-53.

17. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 972–80.

18. Wei EK, Ma J, Pollak MN, Rifai N, Fuchs CS, Hankinson SE, et al. A prospective study of C-peptide, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1, and the risk of colorectal cancer in women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 850-55.

19. Steven C, Michael F, Demetrius A, Stephanie J. Adipokine genes and prostate cancer risk. Int J Cancer 2009; 124: 869–76.

20. Petridou E, Mantzoros CS, Dessypris N, Dikalioti SK, Trichopoulos D. Adiponectin in relation to childhood myeloblastic leukaemia. *Br J* Cancer 2006; 94:156–160.

21. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1688-94.

22. Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Hiramatsu T, Hatano K, Nagawa H. Plasma adiponectin and gastric cancer. Clin Cancer Res 2005; 11: 466–72.

23. Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir S. Prostate cancer and adiponectin. Urology 2005; 65: 1168–72.

24. Kaklamani VG, Sadim M, Hsi A, Offit K, Oddoux C, Ostrer H, et al. Variants of the adiponectin and adiponectin receptor 1 genes and breast cancer risk. Cancer Res 2008; 68: 3178-84.

25. Heid IM, Wagner SA, Gohlke H, Iglseder B, Mueller JC, Cip P, et al. Genetic architecture of the APM1 gene and its influence on adiponectin plasma levels and parameters of the metabolic syndrome in 1,727 healthy Caucasians. Diabetes 2006; 55: 375-84.

26. He B, Pan Y, Zhang Y, Bao Q, Chen L, Nie Z, et al. Effects of genetic variations in the adiponectin pathway genes on the risk of colorectal cancer in the Chinese population. BMC Med Genet 2011; 12: 94.

27. Carvajal-Carmona LG, Spain S; CORGI Consortium, Kerr D, Houlston R, Cazier JB, Tomlinson I. Common variation at the adiponectin locus is not associated with colorectal cancer risk in the UK. Hum Mol Genet 2009; 18: 1889-92.

28. Soccio T, Zhang Y, Bacci S, Mlynarski W, Placha G, Raggio G. Common Haplotypes at the Adiponectin Receptor 1 (ADIPOR1) Locus Are Associated With Increased Risk of Coronary Artery Disease in Type 2. Diabetes 2006; 55: 2763-70.

29. Barnea M, Shamay A, Stark AH, Madar Z. A high-fat diet has a tissue-specific effect on adiponectin and related enzyme expression. Obesity (Silver Spring) 2006; 14: 2145-53.