

بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن آدیپونکتین rs2241766 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 پلی مورفیسم ژن آدیپونکتین (rs2241766) 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 کای-دو و نرم افزار SPSS (۱۶) استفاده شد.

یافته‌ها: ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم ژن آدیپونکتین rs2241766 و افزایش ریسک ابتلا به سرطان روده بزرگ یافت نشد. ژنوتایپ هتروزیگوت GT ارتباط معنی داری با سرطان روده بزرگ نشان نداد (OR=1/02؛ نسبت شانس؛ ۹۵٪ CI=0/52-1/97). ژنوتایپ هموزیگوت موتانت GG کاهش ریسک ابتلا به سرطان روده بزرگ را نشان داد (OR=0/15؛ ۹۵٪ CI=0/25-0/02). شیوع آلل موتانت در دو جمعیت بیمار و شاهد مشابه بود (OR=1/15، ۹۵٪ CI=0/45-1/19).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که واریانت آدیپونکتین rs2241766، فاکتور مهمی برای ابتلا به سرطان روده بزرگ نیست.

واژگان کلیدی: پلی مورفیسم، 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

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

جایگاه ژن آدیپونکتین بازوی بزرگ کروموزوم ۳ است. در پلی‌مورفیزم ژن آدیپونکتین rs2241766، اسید نوکلئیک شماره ۵۳ در اگزون شماره ۲ که تیمیدین است با گوانین جایگزین می‌شود (۱۹). این مطالعه با هدف ارزیابی میزان شیوع پلی‌مورفیزم ژن آدیپونکتین rs2241766 در تهران و بررسی نقش این پلی‌مورفیزم در افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ (CRC) انجام شد.

مواد و روشها

این مطالعه مورد-شاهدی، جهت بررسی پلی‌مورفیزم در ژن آدیپونکتین rs2241766 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 $5' \text{GAAGTAGACTCTGCTGAGATGG3'}$ و پرایمر معکوس $3' \text{TATCAGTGTAGGCTGTGATG5'}$ برای تکثیر قطعه ۳۷۲ bp 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

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 آنتی‌تومور مطرح می‌کنند: ۱- آدیپونکتین باعث فعال شدن کاسپازهای ۸ و ۹ و ۳ (که در مرگ برنامه ریزی شده سلول نقش دارند) می‌شود (۴)، ۲- از رشد و تکثیر سلولی جلوگیری 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 پلی‌مورفیزم 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 پلی‌مورفیزم 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 پلی‌مورفیزم مذکور با سرطان روده بزرگ دور از انتظار نیست.

جدول ۱- مشخصات گروه‌های بیمار و شاهد مورد مطالعه

پارامترها	شاهدان (تعداد=۱۰۷)	بیماران (تعداد=۱۰۷)
سن(سال)	۴۶/۱۷±۴/۵۱*	۴۴/۱۲±۴/۹۷*
جنسیت		
مرد	۸/۴۵(۴۹)†	۷/۴۷(۵۱)†
زن	۲/۵۴(۵۸)	۳/۵۲(۵۶)
وضعیت سیگار کشیدن		
غیر سیگاری	۱/۸۴(۹۰)	۱/۸۴(۹۰)
سابقه سیگار	۱/۰(۰/۹)	۲/۱(۱/۹)
افراد سیگاری	۱۵/۱۴(۱۰۰)	۱۶/۱۵(۱۰۰)

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

نمونه‌های DNA افراد گروه بیمار و افراد گروه شاهد، برای ناحیه ژنی rs 2241766 ADI 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 پلی مورفیسم ژن آدیپونکتین rs2241766 در دو گروه بیمار و شاهد در جدول ۲ نشان داده شده است.

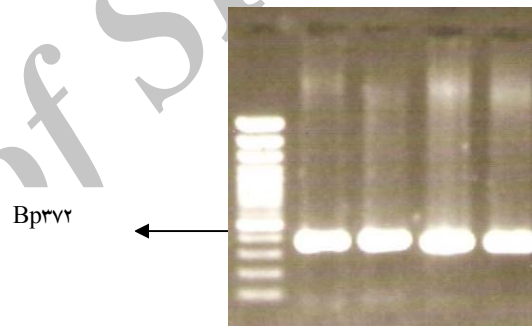
جدول ۲- نتایج نهایی پلی مورفیسم rs2241766 ADI در دو گروه بیمار و شاهد

SNP	شاهدان (تعداد=۱۰۷)	بیماران (تعداد=۱۰۷)	نسبت شانس	فاصله اطمینان ٪۹۵	P-value
Rs2241766 پلی مورفیسم ژن آدیپونکتین					
TT	۴/۶۵(۷۰٪)	۱/۷۵(۷۰/۱٪)	۱*	---	۰/۲۹
GT	۱/۲۹(۲۷/۱٪)	۲/۲۹(۲۷/۱٪)	۱/۰۲	۰/۵۲-۱/۹۷	۰/۹۵
GG	۸/۷۵(۸٪)	۳/۳۲(۸٪)	۰/۰۱۵	۰/۲۹-۰/۷۸	۰/۰۲۵
GG/GT	۳۷/۳۴(۳۴/۶٪)	۳۲/۲۹(۹۶٪)	۰/۷۷	۰/۴۵-۱/۴۵	۰/۴۳
مقایسه فراوانی آللی (٪)					
T	۱۶۹(۷۹/۰٪)	۱۷۹(۸۳/۴٪)	۱*	---	---
G	۴۵(۲۱/۰٪)	۳۵(۱۶/۴٪)	۷/۳۴	۰/۴۵-۱/۱۹	۰/۲۱

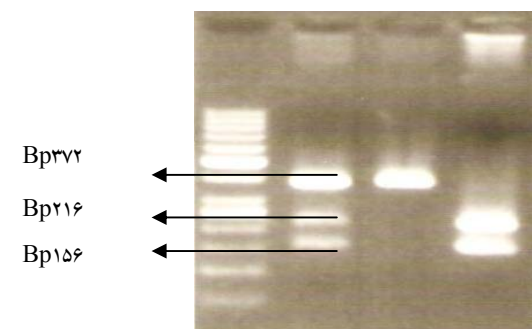
*رفرنس

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 (۰/۴۵-۱/۱۹ = فاصله اطمینان ۹۵٪؛ ۷/۳۴ = نسبت شانس). نسبت شانس برای

DNA BP 100). سپس باقیمانده محصول جهت هضم آنزیمی به مدت ۱۶ ساعت در مجاورت آنزیم SmaI قرار گرفت (شکل ۲، مارکر BP DNA ۵۰). پس از اتمام مدت انکوباسیون، محصولات دوباره روی آگارز ۲ درصد الکتروفورز شده و مورد بررسی قرار گرفتند. باندهای مشاهده شده شامل سه باند bp ۱۵۶، ۲۱۶ و ۳۷۲ که نشان دهنده نوع هتروزیگوت، دو باند bp ۱۵۶ و ۲۱۶ نشان دهنده هموزیگوت موتانت و تک باند ۳۷۲bp نشان دهنده هموزیگوت طبیعی بودند. آزمون کای‌دو به منظور به دست آوردن اختلاف فراوانی آللی بین گروه‌های بیمار و شاهد استفاده شد. با استفاده از تحلیل آماری، نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI) محاسبه و ارتباط بین پلی مورفیسم و بیماری مشخص گردید. تحلیل‌های آماری توسط نرم‌افزار SPSS ۱۶ انجام شد.



شکل ۱- قطعات تکثیر شده DNA برای ژن آدیپونکتین rs2241766



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

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 می‌شود) (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 rs2241766 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

در پایان 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 می‌نمایم.

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.

هموزیگوت موتانت در مقابل هموزیگوت طبیعی (GG/TT) ۰/۱۵ (۰/۲۹-۰/۷۸) = فاصله اطمینان ۹۵٪ و برای هتروزیگوت در مقابل هموزیگوت طبیعی ۱/۰۲ (GT/TT) ۱/۹۷-۱/۵۲ = فاصله اطمینان ۹۵٪ 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 CI=۰/۹۵).

بحث

این مطالعه نشان داد که واریانت ژن آدیپونکتین، 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 افزایش 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 سرطان‌های 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

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, Tschrirer 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, Dikaloti 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.

Archive of SID