

2型糖尿病家系脂联素基因多态性研究

王吉影¹, 王艳波², 于永春^{2*}, 李 智², 滕小洪², 王红玲²

(1. 同济大学附属第十人民医院内分泌科, 上海 200072; 2. 同济大学附属第十人民医院中心实验室)

【摘要】 目的:研究脂联素(adiponectin)APM1基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与2型糖尿病的关联性。**方法:**应用聚合酶链反应-限制性内切酶片段长度多态性技术,选择3个APM1基因SPNs位点: -11377C>G、+45T>G和+276G>T,对75个2型糖尿病家系(337例)进行基因分型,并以Genehunter软件分析单个SNP在家系中传递不平衡(transmission-disequilibrium, TDT)情况和多个SNPs所构成的单倍型传递情况,同时进行人体测量学、血糖、血脂等临床参数的检测。**结果:**(1)经TDT分析,未发现APM1基因SNPs单个位点在2型糖尿病患病子代中优势传递;(2)所检测的3个SNPs所构成的单倍型在患病子代中未见优势传递;(3)对-11377C>G位点不同基因型生理、生化指标分析:在糖代谢异常组,GG基因型体质指数(BMI)、腰围(WC)明显高于CC基因型($P=0.032, P=0.030$);G等位基因携带者HDL-C水平低于CC基因型($P=0.006$),而空腹胰岛素(FINS)水平高于CC基因型($P=0.011$);在家系正常对照组,G等位基因携带者FINS水平明显低于CC基因型($P=0.021$);(4)对+45T>G多态性的分析:在糖代谢异常组,GG基因型BMI明显高于TT基因型($P=0.036$),而FINS水平明显低于TT基因型($P=0.014$);(5)对+276G>T多态性的研究:在家系正常组,T等位基因携带者的BMI明显低于GG基因型($P=0.043$)。**结论:**未发现APM1基因3个多态性位点与2型糖尿病存在相关性。但APM1基因对胰岛B细胞功能、肥胖可能有一定影响。

【关键词】 脂联素基因;多态性;单核苷酸;糖尿病;2型**【中图分类号】** R 587.1**【文献标识码】** A**【文章编号】** 0258-879X(2007)02-0143-05

Polymorphism of adiponectin gene in pedigree of type 2 diabetes mellitus

WANG Ji-ying¹, WANG Yan-bo², YU Yong-chun^{2*}, LI Zhi², TENG Xiao-hong², WANG Hong-ling² (1. Department of Endocrinology, Shanghai 10th People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China; 2. Central Laboratory, Shanghai 10th People's Hospital, Tongji University)

【ABSTRACT】 Objective: To investigate the correlation between the single nucleotide polymorphism (SNP) of adiponectin (APM1) gene and type 2 diabetes mellitus. **Methods:** Three common binding sites (-11377C>G, +45T>G, and +276G>T) of SNP on the APM1 gene were genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) assay in 75 pedigrees (337 individuals) of type 2 diabetes mellitus. Genehunt software was used to analyze the transmission-disequilibrium (TDT) and to calculate SNP combining haplotypes. Meanwhile, the physiological and biochemical parameters were also determined in the pedigrees of type 2 diabetes mellitus. **Results:** We found no preferential transmission in the tested binding sites or any haplotypes of SNP in the APM1 gene in the filial generation of type 2 diabetes mellitus. In type 2 diabetes mellitus group, GG genotype had higher body mass index (BMI) ($P=0.032$) and waist circumference (WC) ($P=0.030$) compared to CC genotype in the patients with SNP-11377 binding site; patients with G allele had lower levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($P=0.006$) and higher levels of fasting plasma insulin (FINS) ($P=0.011$) as compared to CC genotype. However, FINS levels ($P=0.021$) in subjects with CC genotype were significantly lower than those with G allele in healthy control group. For patients with SNP+45 binding site, those with GG genotypes had higher BMI ($P=0.036$) and lower levels of FINS ($P=0.014$) than those with TT genotypes in both groups. For patients with SNP+276 binding site, those with GG genotypes had higher BMI ($P=0.043$) than those with T allele in the control group. **Conclusion:** The SNP of the APM1 gene is not associated with the pedigrees of type 2 diabetes mellitus, but APM1 gene has influence on the function of insulin B cells and the development of obesity.

【KEY WORDS】 adiponectin gene; polymorphism, single nucleotide; diabetes mellitus, type 2

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(2): 143-147]

脂联素(adiponectin)是由脂肪细胞产生并在脂肪组织中高度表达的一种特异性蛋白。人脂联素基因APM1位于染色体3q27区,全基因组扫描显示此区域存在2型糖尿病和代谢综合症的易感基因位

【基金项目】 国家自然科学基金(30270632)。Supported by National Natural Science Foundation of China(30270632)。**【作者简介】** 王吉影,副主任医师。

* Corresponding author. E-mail: YZY90@yahoo.com.cn

点^[1],因而,从遗传角度利用分子生物学手段探寻脂联素在肥胖及2型糖尿病发生发展中的作用成为当今研究的热点。已有研究报道 APM1 基因存在多个 SNPs 位点,但在不同种族与2型糖尿病发病相关的 SNPs 仍存在争议^[2-5]。本研究以2型糖尿病家系为研究对象,分析 APM1 基因启动子区-11377C>G(rs266729)、2号外显子区+45T>G(rs2241766)和2号内含子区+276G>T(rs1501299)在2型糖尿病家系中的分布及其与2型糖尿病的相关性。

1 对象和方法

1.1 研究对象 2型糖尿病核心家系75个,共337人。采集标准:家族中父代及子代中分别至少1例明确诊断为2型糖尿病患者,非糖尿病亲属均行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)明确。所有家系入选者依据美国糖尿病协会(ADA)1997年糖尿病诊断标准分为2

组。糖代谢异常组:包括2型糖尿病患者174例和糖耐量减低者(IGT)25例,其中男91例,平均年龄(55.49±15.65)岁;女108例,平均年龄(56.68±14.26)岁。家系正常对照组138例(均经OGTT排除),其中男56例,平均年龄(54.96±13.76)岁;女82例,平均年龄(50.30±12.83)岁。所有参与者均来自于同济大学附属第十人民医院糖尿病专科门诊和糖尿病专科病房。均获得知情同意。

1.2 APM1 基因3个 SNPs 基因型分析 抽取外周血0.3 ml,EDTA-K₂ 抗凝,采用 Promega 公司试剂盒抽提基因组 DNA。采用 PCR-RFLP 结合测序技术进行基因型分析。所用扩增引物、相关内切酶以及酶切反应条件如表1。所有酶切产物以2%琼脂糖凝胶电泳分析,电泳后应用 GIS 凝胶图像处理系统观察结果。引物采用 Primer Premier 5.0 软件设计,由上海生工生物工程技术有限公司合成,测序由上海申能博彩生物技术有限公司完成。

表1 APM1 基因各 SNP 位点 PCR 及 RFLP 反应条件

Tab 1 Primer of SNP binding sites in APM1 gene and reaction conditions of PCR-RFLP

SNP	Primer	Site	Annealing (t/C)	Length (bp)	Restriction enzyme	Cleavage
-11377C>G	Forward:5'-CTT TAC TTT AAT GGT GGA CTT G-3' Reverse:5'-CTA GAA GCA GCC TGG AGA A-3'	Promoter	57	347	Hin6 I	37 C/4 h
+45T>G	Forward:5'-ATC AAG GTG GGC TGC AAT A-3' Reverse:5'-TGG GAA TAG GGA TGA GGG T-3'	Exon2	58	654	Sma I	37 C/overnight
+276G>T	Forward:5'-ATC AAG GTG GGC TGC AAT A-3' Reverse:5'-TGG GAA TAG GGA TGA GGG T-3'	Intron2	58	654	Bsm I	37 C/overnight

1.3 统计学处理 以 Genehunter 软件^[6]进行单个位点家系为基础的传递不平衡检验及3个位点所构成的单倍型进行分析。以 SPSS11.0 软件,通过 *t* 检验和单因素方差分析比较3个位点不同基因型间生理、生化指标的差异,其中空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(Homa-IR)、空腹 C 肽(F-C peptide)均行对数转换以符合正态分布。体质指数(BMI)=体质量(kg)/身高(cm)²,用稳态模型测定胰岛素抵抗指数,胰岛素抵抗指数(Homa-IR)=FPG×FINS/22.5。

2 结果

2.1 基因型分析结果 如图1~3所示,-11377C>G 位点 PCR 产物经 Hin6I 酶切后带型分别为:CC 基因型(347 bp)、GG 基因型(222 bp、125 bp)及 CG 基因型(347 bp、222 bp、125 bp),测序结果表明此位点存在 C→G 变异;+45T>G 位点 PCR 产物经 SmaI 酶切后

带型分别为:TT 基因型(654 bp)、GG 基因型(433 bp、221 bp)及 TG 基因型(654 bp、433 bp、221 bp),测序结果提示在 Sma I 识别区域内存在 T→G 碱基替换;+276G>T 位点 PCR 产物经 Bsm I 酶切后带型分别为:TT 基因型(654 bp)、GG 基因型(452 bp、202 bp)、TG 基因型(654 bp、452 bp、202 bp),测序结果提示2号内含子 Bsm I 识别区域存在 C→T 碱基替换,测序图略。

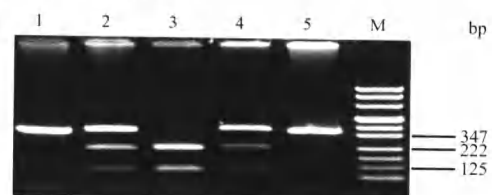


图1 -11377C>G 位点 PCR-RFLP 结果

Fig 1 PCR-RFLP result of -11377C>G

1 and 5: CC genotype; 2 and 4: CG genotype; 3: GG genotype; M: pUC19 mix as the marker

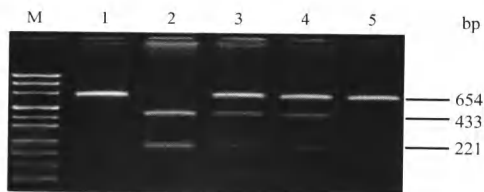


图 2 +45T>G 位点 PCR-RFLP 电泳结果

Fig 2 PCR-RFLP result of +45T>G

1 and 5: TT genotype; 2; GG genotype; 3 and 4: TG genotype; M: pUC19 mix as the marker

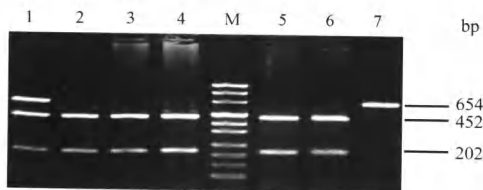


图 3 +276G>T 位点 PCR-RFLP 电泳结果

Fig 3 PCR-RFLP result of +276G>T

1: TG genotype; 2-6: GG genotype; 7: TT genotype; M: pUC19 mix as the marker

2.2 APM1 基因 3 个多态位点传递不平衡检验和单倍型分析 分析结果(表 2)显示,单位点传递不平衡检验未发现优势传递的等位基因,未见任何一个标记位点的等位基因在杂合子父母传递给患病子女的过程中发生显著偏离,不支持该 3 个位点与 2 型糖尿病连锁。单倍型分析显示,APM1 基因 3 个 SNPs 可构成 6 种单倍型,结果未见任何一种单倍型在患病子代中优势传递。

表 2 APM1 基因 3 个 SNPs 的 TDT 分析和单倍型分析

Tab 2 TDT and haplotype analysis of three polymorphisms of single nucleotide in APM1 gene

Locus	Transmit	Non-transmit	P
Single locus			
-11377(G)	29	25	0.586
+45(G)	44	52	0.414
+276(T)	31	27	0.599
Haplotype(-11377+45+276)			
C-T-G	26	32	0.430
C-T-T	18	21	0.631
C-G-G	34	29	0.529
G-T-G	16	12	0.450
G-T-T	9	9	1.00
G-G-G	1	1	1.00

2.3 APM1 基因 3 个 SNPs 位点的生理、生化指标分析

2.3.1 -11377C>G 多态性位点不同基因型生理、生化指标分析 在糖代谢异常组,经 ANOVA 分析,-11377G>C 多态性 3 种不同基因型携带者组内两两比较,GG 基因型携带者 BMI、腰围(WC)分别高于 CC 基因型,且差异有统计学意义(P 分别为 0.032,0.030)。由于 GG 基因型携带者人数较少,故将 GC+GG 基因型归为一组,经 t 检验发现,G 等位基因携带者 HDL 低于 CC 基因型(P=0.006,表 3),而 FINS 高于 CC 基因型(P=0.011,表 3)。在家系正常对照组,G 等位基因携带者 FINS 水平明显低于 C/C 基因型(P=0.021,表 4)。

表 3 APM1 基因 3 个多态性位点在糖代谢异常组不同基因型间的生理、生化指标分析

Tab 3 Physiological and biochemical analysis of different genotypes with 3 binding sites of APM1 gene in type 2 diabetes mellitus group

SNP	Genotypes(n)	BMI	WC	HDL	LDL	T-CH	T-G	FPG*	FINS*	Homa-IR*
-11377	CC(120)	24.83±3.08	85.27±8.52	1.42±0.37	2.93±0.80	5.03±1.07	1.96±1.78	8.62±3.07	7.11±5.60	2.75±2.28
	CG(66)	24.71±3.20	84.91±8.13	1.27±0.32	3.09±0.73	5.19±1.25	2.30±1.85	7.50±2.19	9.25±6.65	3.11±2.31
	GG(13)	27.28±3.88	91.73±8.17	1.30±0.25	3.06±0.89	5.10±0.98	1.96±1.62	8.18±3.22	9.41±3.50	4.01±2.30
	CG+GG(79)	25.12±3.42	86.16±9.07	1.28±0.31	3.08±0.74	5.17±1.22	2.24±1.92	7.61±2.37	9.29±6.08	3.27±2.30
	P1	0.032	0.030	0.024	0.437	0.695	0.474	0.105	0.031	0.213
+45	TT(84)	24.67±3.38	86.05±8.95	1.37±0.35	2.99±0.87	5.14±1.15	2.14±1.92	8.54±2.72	8.4±5.67	3.19±2.50
	TG(87)	24.80±3.16	84.40±8.48	1.38±0.38	2.98±0.72	5.02±1.09	1.94±1.61	7.76±2.53	7.25±4.87	2.45±1.80
	GG(28)	26.15±2.67	88.00±8.45	1.29±0.28	3.08±0.74	5.15±1.21	2.33±2.27	8.89±3.87	5.73±4.14	2.27±1.55
	TG+GG(115)	25.13±3.10	85.28±8.57	1.36±0.36	3.00±0.72	5.06±1.11	2.03±1.79	8.06±2.97	6.83±4.70	2.40±1.73
	P1	0.095	0.169	0.496	0.951	0.828	0.512	0.179	0.040	0.209
+276	GG(109)	25.26±3.05	85.66±8.35	1.35±0.36	2.91±0.76	4.97±1.17	2.06±1.93	8.30±3.19	7.54±5.62	2.61±2.70
	GT(82)	24.51±3.35	85.44±9.43	1.38±0.35	3.06±0.81	5.21±1.09	2.13±1.79	8.10±2.28	8.25±6.14	2.45±1.80
	TT(9)	25.16±3.75	86.94±6.19	1.46±0.26	3.38±0.73	5.45±0.85	1.82±1.01	8.68±3.67	10.77±6.90	2.27±1.55
	GT+TT(91)	24.5±3.37	85.58±9.17	1.39±0.34	3.09±0.80	5.23±1.07	2.10±1.73	8.20±2.54	8.49±6.19	2.40±1.73
	P1	0.273	0.898	0.604	0.158	0.233	0.878	0.918	0.353	0.741
P2	0.129	0.949	0.48	0.123	0.111	0.859	0.831	0.301	0.235	

P1: Represents the comparison among 3 genotypes; P2: Represents the comparison between every two genotypes. * Indicates data in logarithmic format but listed in the table as the original values

表4 APM1 基因3个多态性位点在正常对照组中不同基因型间生理、生化指标分析

Tab 4 Physiological and biochemical analysis of different genotypes with 3 binding sites of APM1 gene in control group

SNP	Genotypes(n)	BMI	WC	HDL	LDL	T-CH	T-G	FPG*	FINS*
-11377	CC(88)	24.97±3.16	84.47±8.29	1.46±0.30	2.76±0.64	4.74±0.85	1.56±1.02	5.05±0.56	7.58±6.09
	CG(40)	24.91±3.01	84.14±8.78	1.45±0.26	2.89±0.75	4.77±0.96	1.44±0.63	5.02±0.69	5.13±2.46
	GG(10)	23.35±3.72	81.1±8.28	1.56±0.35	2.92±0.67	4.89±0.71	1.49±0.49	4.59±0.62	3.65±1.35
	CG+GG(50)	24.39±3.29	83.52±8.87	1.49±0.29	2.89±0.73	4.79±0.91	1.45±0.61	4.91±0.70	4.92±2.40
	P1	0.147	0.498	0.114	0.526	0.873	0.731	0.072	0.052
+45	P2	0.321	0.537	0.499	0.258	0.749	0.542	0.148	0.021
	TT(65)	24.37±3.30	83.67±9.16	1.50±0.31	2.77±0.64	4.73±0.84	1.26±0.72	5.01±0.71	7.15±6.82
	TG(62)	25.18±3.11	85.08±7.81	1.44±0.28	2.89±0.74	4.82±0.94	1.58±1.16	4.95±0.50	6.08±2.70
	GG(11)	24.61±3.21	81.45±7.97	1.46±0.28	2.62±0.42	4.59±0.59	1.32±0.42	5.22±0.65	5.71±2.74
	TG+GG(73)	25.09±3.11	84.51±7.89	1.44±0.28	2.85±0.71	4.79±0.90	1.54±1.05	4.99±0.52	6.00±2.07
+276	P1	0.375	0.367	0.421	0.394	0.665	0.151	0.465	0.976
	P2	0.196	0.57	0.20	0.497	0.687	0.078	0.8	0.89
	GG(83)	25.20±3.50	84.48±9.27	1.51±0.30	2.87±0.74	4.81±0.96	1.42±0.98	4.98±0.55	6.25±3.09
	GT(48)	24.15±2.76	83.59±6.84	1.40±0.29	2.69±0.56	4.66±0.75	1.42±0.83	4.95±0.63	7.76±8.12
	TT(7)	23.89±1.67	83.43±9.76	1.53±0.14	2.95±0.61	4.92±0.56	1.24±0.72	5.14±1.03	3.88±2.91
	GT+TT(55)	24.12±2.64	83.57±7.18	1.42±0.28	2.72±0.57	4.69±0.73	1.39±0.81	5.01±0.71	7.16±7.64
	P1	0.156	0.836	0.105	0.282	0.57	0.607	0.30	0.20
	P2	0.043	0.55	0.071	0.206	0.449	0.886	0.625	0.904

P1: Represents the comparison among 3 genotypes; P2: Represents the comparison between every two genotypes. * Indicates data in logarithmic format but listed in the table as the original values

2.3.2 +45T>G 多态性位点不同基因型生理、生化指标分析 在糖代谢异常组,经 ANOVA 分析,+45T>G 多态性 3 种不同基因型携带者各生理、生化指标组内两两比较可见 GG 基因型携带者 BMI 显著高于 TT 基因型,而 FINS 水平显著低于 TT 基因型,差异有统计学意义(P 分别为 0.036,0.014; 表 3)。但在家系正常对照组,未见生理、生化指标分布的差异(表 4)。

2.3.3 +276G>T 多态性位点不同基因型生理、生化指标分析 糖代谢组不同基因型之间各指标无统计学差异(表 3)。在正常对照组,经 t 检验可见 GG 基因型的 BMI 显著高于 GT+TT 基因型,差异有统计学意义($P=0.043$,表 4)。

3 讨论

大量研究表明,在肥胖、2 型糖尿病、心血管疾病患者血中,脂联素水平下降。这些患者同时伴有胰岛素抵抗和高胰岛素血症^[7-9]。为进一步研究脂联素与肥胖、胰岛素敏感性、胰岛素血症、葡萄糖耐量之间的关系,Weyer 等^[7]监测了 23 名高加索人和 121 名 Pima 印第安人(肥胖与 2 型糖尿病的高危人群)的血浆脂联素浓度、身体脂肪构成比、胰岛素敏感性和葡萄糖耐量等指标,结果发现,血浆脂联素浓度与 FINS 呈负相关($r=-0.63$)、与餐后 2 h 血糖浓度呈负相关($r=-0.38$)、与胰岛素敏感性呈正相关($r=0.59$)。日本大阪大学的 Hotta 等^[10]研究人员也进行了类似的研究,他们采用易发生肥胖并发

展成 2 型糖尿病的恒河猴作为动物模型,研究脂联素与胰岛素抵抗之间的关系,发现患肥胖和 2 型糖尿病的恒河猴血浆脂联素水平明显下降。

Kondo 等^[8]首先证明脂联素基因编码区的错义突变可致低水平血浆脂联素,并认为这是 2 型糖尿病的发病原因之一。Menzaghi 等^[11]也推测脂联素的遗传变异在胰岛素抵抗中可能起决定性作用。由于在肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病中的潜在作用,脂联素的遗传变异越来越成为当今研究的热点。

最近,对日本、法国、瑞典及美国等人群^[2,4,12] APM1 基因进行多态性扫描发现多个 SNPs 位点,但在不同人群中,对 2 型糖尿病和(或)胰岛素抵抗易感的 SNPs 也不尽相同。其中 SNP+45T/G 和 +276G/T 与日本人 2 型糖尿病明显相关(分别为 $P=0.003$, $P=0.002$)^[12]。在对德国和美国高加索人的研究中,SNP+45T/G 及其与 +276G/T 构成的单倍型与肥胖及胰岛素抵抗相关,而这种相关性在法国及瑞典高加索人群中却未得到证实^[2,4]。脂联素基因启动子区存在多个 SNPs 位点,来自对法国和瑞典高加索人的研究认为,脂联素启动子区的多态性可能是欧洲高加索人 2 型糖尿病的易感位点。在法国高加索人中发现,-11391G/A 和 -11377C/G 与 +45 和 +276 间存在连锁不平衡,且 -11391 与 -11377 间构成的 G-G 单倍型是 2 型糖尿病发生的危险单倍型^[4]。在瑞典高加索人发现,启动子区域 -11426A/G 和 -11377C/G 与 2 型糖尿病和肥胖相关^[2]。在对美国 Pima 印第安人的研

究中,共扫描到 17 个 SNPs 位点,均未发现与 2 型糖尿病相关的多态性位点^[3]。国内在散发人群的研究中也有关于 APM1 基因+45T>G、+276 多态性的报道,来自上海、天津和南京汉族人群的研究^[13-15]认为,+45T>G 多态性与 2 型糖尿病相关,但+276G>T 多态性是否与 2 型糖尿病相关还存有争议。目前国内尚无在家系水平上探讨 APM1 基因多态性与 2 型糖尿病相关的报道,也未见对 APM1 启动子区域多态性的相关研究。为进一步了解 APM1 基因 SNPs 在我国家系人群中的分布及与 2 型糖尿病的相关性,本研究分别以 -11377C/G、+45T/G 和 +276G/T 为候选 SNPs 位点,以 2 型糖尿病家系为研究对象,分析其与 2 型糖尿病的相关性。经传递不平衡检验,结果均不支持连锁,对 3 个 SNPs 进行单倍型分析,也未见在患病子代中优势传递的单倍型。在对临床资料的检验中,本研究发现 -11377C>G 变异位点对血脂及胰岛素代谢均有影响,且 GG 基因型携带者发生高血脂及胰岛素抵抗的危险性均高于 CC 基因型。而对 +45T>G 变异位点的分析中,同样发现,突变后的基因型即 GG 基因型携带者发生肥胖及胰岛素抵抗的危险性也高于野生型,这与日本人群报道相一致^[8]。而对 +276G>T 变异位点的研究发现,突变后的基因型即 GT+TT 基因型携带者在正常人群中发生肥胖的危险性反而下降。

本研究所涉及的 3 个 SNPs 位点中 -11377C>G 位于启动子区域,+45T>G 为外显子 2 的沉默突变,而 +276 位于内含子 2,三者均不影响基因表达产物的氨基酸序列,但均可影响我国人群肥胖及胰岛素抵抗的发生,此基因单个位点或各位点所构成的单倍型与 2 型糖尿病不存在相关性,不排除由于样本量不够大,从而影响连锁分析敏感性的可能。因此,本研究认为 3 个位点与血脂水平、胰岛素水平甚至胰岛 B 细胞功能的相关性可能是由于这 3 个位点多态性与其他具有功能的基因突变形成了连锁不平衡;或者是该基因多态性可影响 mRNA 的表达,从而影响蛋白质的水平。更大样本研究和对 APM1 更多 SNPs 位点的筛选有利于进一步了解此基因多态性对 2 型糖尿病发病的影响。

[参考文献]

[1] Vionnet N, Hani El H, Dupont S, et al. Genomewide search for type 2 diabetes susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2 diabetes locus on chromosome 1q21-q24[J]. *Am J Hum Genet*,

- 2000, 67:1470-1480.
- [2] Gu H F, Abulaiti A, Ostenson C G, et al. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish Caucasians[J]. *Diabetes*, 2004, 53(Suppl 1): S31-S35.
- [3] Courten B V, Hanson R L, Funahashi T, et al. Common polymorphisms in the adiponectin gene ACDC are not associated with diabetes in Pima Indians[J]. *Diabetes*, 2005, 54: 284-289.
- [4] Vasseur F, Helbecque N, Dina C, et al. Single nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians[J]. *Hum Mol Genet*, 2002, 11:2607-2614.
- [5] Stumvoll M, Tschrutter O, Fritsche A, et al. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (Exon2) with obesity and insulin sensitivity interaction with family history of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2002, 51:37-41.
- [6] Kruglyak L, Daly M J, Reeve-Daly M P, et al. Parametric and nonparametric linkage analysis: a unified multipoint approach [J]. *Am J Hum Genet*, 1996, 58: 1347-1363.
- [7] Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia [J]. *J Clin Endocrine Metab*, 2001, 86: 1930-1935.
- [8] Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome[J]. *Diabetes*, 2002, 51:2325-2328.
- [9] 王莎萍,王淑琴. 2 型糖尿病慢性并发症与血脂的关系[J]. *重庆医学*, 2000, 3:232-235.
- [10] Hotta K, Funahashi T, Bodkin N L, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys[J]. *Diabetes*, 2001, 50: 1126-1133.
- [11] Menzaghi C, Ercolino T, Di Paola R, et al. A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome [J]. *Diabetes*, 2002, 51: 2306-2312.
- [12] Hara K, Boutin P, Mori Y, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population[J]. *Diabetes*, 2002, 51: 536-540.
- [13] 杜鹏飞,徐敏,洪洁,等. 脂联素基因多态性与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12: 393-396.
- [14] 夏晖,莫永珍,卞茸文,等. 中国人脂联素基因单核苷酸多态性与 2 型糖尿病的相关性[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, 20: 236-237.
- [15] 刘德敏,靳立忠,于德民,等. 2 型糖尿病患者中脂联素基因多态性的研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12: 397-398.

[收稿日期] 2006-09-01

[修回日期] 2006-12-08

[本文编辑] 孙岩