

# Elevated Serum CTRP12 (Adipoline) Level in Army Air Defense Personnel: A Case-Control Study

Masoomeh Gorgani-Firuzjah<sup>1</sup>, Sattar Gorgani-Firuzjaee<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Biology, Payame Noor University, Taft Branch, Yazd, Iran

<sup>2</sup> Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## Abstract

**Introduction:** Several parameters including induced inflammation by immune system, overgrowth of adipose tissue, and hypertrophied adipocytes lead to dyslipidemia, imbalanced proinflammatory, and antiinflammatory adipokines secretion. According to the adipokines expression in various pathological conditions like obesity, diabetes, atherosclerosis and inflammatory diseases, adipokines as biomarkers are very important in diagnosis and management. CTRP-12 (adipoline) is a member of CTRP family expressed abundantly in adipose tissue. Previous studies showed that adipoline can play a significant role in the pathogenesis of the metabolic disease such as obesity, Type II diabetes and metabolic syndrome. According to our knowledge, there is not any available report about adipoline changes in military society. In the current study, the relationship between serum levels of adipoline and metabolic factors such as lipid profile and glucose have been investigated in both military and non-military population.

**Methods and Materials:** In this study, 40 army air defense personnel and 40 governmental officers were randomly selected considering their age and sex. Serum level CTRP-12 was analyzed by ELISA. In addition, glucose and lipid profiles were measured in serum using an auto analyzer.

**Results:** Higher level of CTRP-12 was observed in army air defense personnel compared to the control group. CTRP-12 plasma levels had significant negative correlation with fasting glucose ( $P < 0.05$ ).

**Discussion and Conclusion:** The results showed higher values of CTRP-12 in the Army air defense personnel. This result may be due to their active lifestyle and higher physical activity.

**Keywords:** CTRP-12, Physical activity, Military personnel

\*(Corresponding author) Sattar Gorgani-Firuzjaee, Department of Laboratory Science, Faculty of Paramedicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran. E mail: s.gorgani@ajaums.ac.ir

## مقادیر افزایش یافته سطح سرمی CTRP-12 (آدیپولین) در پرسنل پدافند هوایی آجا: یک مطالعه مورد شاهدهی

معصومه گرگانی فیروزجاه<sup>۱</sup>، ستار گرگانی فیروزجایی<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور واحد تفت، یزد، ایران

<sup>۲</sup> گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران

### چکیده

**مقدمه:** التهاب ناشی از سلول‌های سیستم ایمنی، رشد بیش از حد بافت چربی به هیپرتروفی آدیپوسیتی و اختلال در پروفایل ترشحی آدیپوکینی منجر می‌شود که به عدم تعادل ترشحات آدیپوکین‌های پیش التهابی و ضد التهابی منجر می‌شود. با توجه به این که بیان آدیپوکاین‌ها در شرایط پاتولوژیک مختلف مانند چاقی، دیابت، آترواسکلروز و بیماری‌های التهابی مختلف تغییر می‌کند، از این رو آدیپوکین‌ها بعنوان بیومارکرها و هدف‌های درمانی مهمی مطرح شده‌اند. آدیپولین یک عضو از خانواده CTRP و یک آدیپوکاین جدید است که به فراوانی در بافت چربی بیان می‌شود. با توجه به مطالعات صورت گرفته به نظر می‌شد که این آدیپوکاین می‌تواند نقش مهمی را در پاتوژنز بیماری‌های متابولیک نظیر چاقی، دیابت نوع دو و سندرم متابولیک داشته باشد. تاکنون مطالعه‌ای در مورد تغییرات آدیپولین در جمعیت نظامیان و مقایسه آن با افراد غیر نظامی صورت نگرفته است. بنابراین مطالعه حاضر به بررسی سطح سرمی آدیپولین و ارتباط آن با فاکتورهای متابولیکی مانند پروفایل لیپیدی و گلوکز سرم در نظامیان و افراد غیر نظامی پرداخته است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه به طور تصادفی نمونه ۴۰ نفر از پرسنل پدافند هوایی و ۴۰ نفر از کارمندان ادارات دولتی که بر اساس سن، جنس با هم سازگار بوده‌اند و برای پایش سلامت سالانه به آزمایشگاه مراجعه نموده‌اند انتخاب شدند. میزان آدیپولین (CTR-12) با روش الیزا و میزان گلوکز و پروفایل لیپیدی با استفاده از دستگاه اتوآنالیزر در سرم اندازه‌گیری شد. **نتایج:** مقادیر ۲٫۱ برابری آدیپولین (CTR-12) سرمی در گروه پرسنل پدافند هوایی نسبت به گروه کنترل مشاهده شده است. سطوح پلاسمایی آدیپولین (CTR-12) ارتباط منفی و معنی‌داری با گلوکز ناشتا دارد.

**بحث و نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از این تحقیق بیانگر مقادیر بالاتر آدیپولین (CTR-12) در پرسنل پدافند هوایی ارتش می‌باشد. که احتمالاً به علت سبک زندگی پر تحرک و با فعالیت فیزیکی بالاتر می‌باشد.

**کلید واژه‌ها:** آدیپولین، CTRP-12، فعالیت فیزیکی

### مقدمه

۲ می‌باشد. اصلاح سبک زندگی جدید شامل تغییر در رژیم غذایی، انجام بیشتر فعالیت‌های ورزشی، عدم مصرف سیگار و دخانیات و راهبردهای رفتاری می‌باشد. اصولاً درمان سندرم متابولیک به درمان تک تک اجزای تشکیل دهنده آن بستگی دارد (۲). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که بافت چربی رابط بین چاقی و التهاب

نیروهای نظامی به علت ماهیت شغلی تقریباً نسبت به عموم جامعه از سبک زندگی سالم‌تر و با فعالیت فیزیکی بالاتر برخوردار هستند (۱). تغییرات سبک زندگی اولین درمان انتخاب شده برای بسیاری از بیماری‌های متابولیک نظیر چاقی، سندرم متابولیک و دیابت نوع

است. PCOS یک شرایط مقاومت به انسولین و پیش التهابی مرتبط با چاقی و دیابت نوع ۲ است (۱۲). تحقیقات نشان داده است، ماکروفاژهایی که در سیستم ایمنی ذاتی نقش دارند، در بافت چربی تجمع کرده و بر مسیرهای التهابی دخیل در سلول‌های چربی اثرگذار هستند. علاوه بر اینکه این ماکروفاژها به عنوان یک منبع ترشح فاکتورهای پیش-التهابی مطرح هستند ممکن است که در تعدیل فعالیت سلول‌های چربی نیز نقش داشته باشند (۱۳). علاوه بر ماکروفاژهای موجود در بافت چربی، این سلول‌ها در دیگر بافت‌های بدن (مانند قلب، مغز، ریه و کبد) پخش شده و باعث ایجاد حالت التهابی و بیماری در این بافت‌ها می‌شوند (۱۴). یک منبع دیگر برای پروتئین‌های التهابی به جز ماکروفاژها می‌تواند سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی باشد که ماکروفاژها از آن‌ها مشتق می‌شوند. نشان داده شده است که سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی در افراد چاق نیز در حالت التهابی حضور دارند و مقدار سیتوکین‌های پیش التهابی و فاکتورهای مربوطه رادر پلاسما بیمارانی دیابتی افزایش می‌دهند (۱۵). طبق این شواهد می‌توان نقش مهمی را برای سیستم ایمنی ذاتی و بخصوص مونوسیت‌ها در دیابت نوع-۲ و ایجاد حالت پیش التهابی قائل شد (۷). تاکنون مطالعه‌ای در مورد تغییرات آدیپولین در جمعیت نظامیان و مقایسه آن با افراد غیر نظامی صورت نگرفته است. بنابراین مطالعه حاضر به بررسی سطح سرمی آدیپولین و ارتباط آن با فاکتورهای متابولیکی مانند پروفایل لیپیدی و گلوکز سرم در نظامیان و افراد غیر نظامی پرداخته است.

### مواد و روش‌ها

برای هر دو گروه افراد شرکت کننده در مطالعه فرم جمع آوری اطلاعات مشابهی در نظر گرفته شده و اطلاعات کاملی در مورد مشخصات فردی (نام و نام خانوادگی، سن، جنس و...) تهیه شد. استخراج اطلاعات کلینیکال نیز از پرونده سلامت و با تأیید پزشک صورت گرفت. جامعه آماری این پژوهش پرسنل پدافند هوایی آجا می‌باشند و به دنبال طرح پایش سلامت سالیانه پرسنل، آزمایش‌ها انجام می‌شوند. تعداد ۴۰ نفر از پایوران مذکر ۵۰-۳۰ ساله قرارگاه پدافند هوایی آجا از لحاظ عوامل خطرزای سندرم متابولیک و میزان سرمی CTRP۱۲ سنجش شدند. بدین صورت که پس از مراجعه پرسنل به مرکز پایش سلامت و تکمیل روند اداری، صرف نظر

می‌باشد. التهاب یک یافته پذیرفته شده در پاتوژنز بیماری‌های متابولیک مانند دیابت نوع-۲ می‌باشد. ماکروفاژهای سیستم ایمنی ذاتی نقش مهمی در ایجاد التهاب و ترشح فاکتورهای التهابی دارند (۲). علاوه بر این نشان داده شد که فعال شدن این گروه از سلول‌های ایمنی به وسیله گروه خاصی از گیرنده‌ها بنام TLR صورت می‌گیرد. در نتیجه این فعال شدن، مسیرهای پیام‌رسانی پایین دست فعال شده که نتیجه آن فعال شدن NF-kB و در پی آن افزایش بیان ژن‌های التهابی از قبیل TNF-alpha، IL-1beta می‌باشد (۳). کنترل فعالیت مسیرهای التهابی از مباحث جالب توجه در این حوزه بوده و در همین راستا تلاش‌های بسیاری برای شناسایی مولکول‌های کلیدی تنظیم کننده مسیرهای التهابی صورت پذیرفته است. نکته‌ی قابل توجه این است که با وجود اثبات نقش آدیپونکتین، موش‌های فاقد ژن آدیپونکتین فنوتیپ متوسطی را نشان می‌دهند (۴، ۵) و از این رو به نظر می‌رسد فاکتورهای دیگری عدم حضور آدیپونکتین را جبران می‌کنند (۶). تلاش‌های صورت گرفته در این زمینه موجب شناخت خانواده‌ای با شباهت ساختاری با آدیپونکتین به نام CTRP شد (۷). آدیپونکتین و خانواده‌ی CTRP متعلق به فوق خانواده‌ی C1q/TNF هستند. تمامی اعضای این خانواده دارای یک دومین گلوبولار در انتهای کربوکسیل خود هستند که همولوگ ایمنو کمپلمنت C1q بوده و ساختار سه بعدی آن بسیار شبیه به TNF-alpha است (۸).

خانواده CTRP در حال حاضر ۱۵ عضو دارد (۹). CTRP-۱۲ یا آدیپولین یک عضو از خانواده CTRP و یک آدیپوکاین جدید است که به فراوانی در بافت چربی بیان شده و میزان آن در بافت چربی زیر جلدی بیشتر از بافت چربی احشائی است (۱۰). آدیپولین دارای اثر افزایش حساسیت به انسولین از طریق سرکوب گلوکوکورتیزول و افزایش برداشت گلوکز توسط هپاتوسیت‌ها و آدیپوسیت‌ها است (۱۱). همچنین آدیپولین دارای اثرات ضد التهابی است، بدین صورت که استفاده از آن موجب کاهش تجمع ماکروفاژها و بیان ژن‌های پیش-التهابی در بافت چربی موش‌های چاق شده است و بیان ژن‌های التهابی در پاسخ به LPS و TNF-alpha را کاهش داده است (۱۰). علاوه بر این انسولین و روزیگلیتازون بیان آدیپولین را در آدیپوسیت موش‌ها افزایش داده است (۱۱). اخیراً گزارش شده که سطح سرمی و بیان آدیپولین در بافت چربی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) بصورت چشمگیری کاهش یافته

آزمایشات مد نظر در آزمایشگاه به دست آمد. و میزان آدیپولین (CTRP-۱۲) در سرم دو گروه با استفاده از روش ELISA و با کیت Avicera اندازه گیری شد.

اطلاعات در نرم افزار بانک اطلاعاتی وارد و ذخیره گردید. پس از تأیید صحت ورود اطلاعات برای تحلیل داده‌ها از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ استفاده شد. از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه، post hoc، tukey و شفقی تست استفاده شد. همچنین از آزمون Kolmogorovsmirnov برای بررسی نرمال بودن توزیع متغیرها استفاده شد. از آمار توصیفی و شاخصهای مرکزی و پراکندگی برای بیان داده‌ها استفاده شد.

### نتایج

اطلاعات مربوط به ویژگی‌های دموگرافیک، تن‌سنجی و آزمایشگاهی افراد مطالعه شده در جدول ۱ نمایش داده شده است. همانطور که در جدول ۱ مشخص است سن افراد مورد مطالعه در محدوده‌ی ۳۰ تا ۴۸ سال بوده و از نظر آماری تفاوت معناداری وجود

از درجه رسته متغیرهایی شامل سیگار، فعالیت فیزیکی و سایر عوامل مخدوشگر ثبت شده و در حالت دوازده ساعت ناشتا نمونه خون افراد جهت تعیین مقادیر کلسترول، تری گلیسرید، قند ناشتا، لیپوپروتئین کم چگال و پرچگال اخذ و آزمایش گردید. نمایه توده بدنی، فشار خون و دور کمر نیز سنجیده شد. بعد از تهیه سرم آزمون‌های بیوشیمیایی با دستگاه اتوآنالایزر تمام اتوماتیک BT۱۰۰۰ و با استفاده از کیت‌های بیوشیمیایی شرکت پارس آزمون، محاسبه شد. سپس بعد از تکمیل اطلاعات دموگرافیک، نوار قلب انجام شد. به این صورت که قد با قدسنج، وزن با ترازوی دیجیتال با لباس و کفش ساده (برای افرادی که لباس، پوتین نظامی به تن داشتند، ۲ کیلوگرم از وزن محاسبه شده ترازو کاسته شد)، BMI از تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم بر مربع قد به متر، دور کمر با متر سنج نواری و فشارخون با فشارسنج جیوه‌ای محاسبه گردید. لازم به ذکر است که گروه کنترل از نمونه ۴۰ نفر از کارکنان مذکر یکی از ادارات دولتی که برای پایش سلامت سالانه به آزمایشگاه مراجعه نموده‌اند استفاده شده است. سایر داده‌های مورد نیاز نیز پس از انجام

جدول ۱- مشخصات تن‌سنجی و بیوشیمیایی شرکت کنندگان در مطالعه - HDL-C: لیپوپروتئین با دانسیته بالا؛ LDL-C: لیپوپروتئین با دانسیته کم؛ HbA1c: هموگلوبین گلیکوزیله. داده‌ها به صورت «میانگین ± انحراف استاندارد» گزارش شده‌اند.

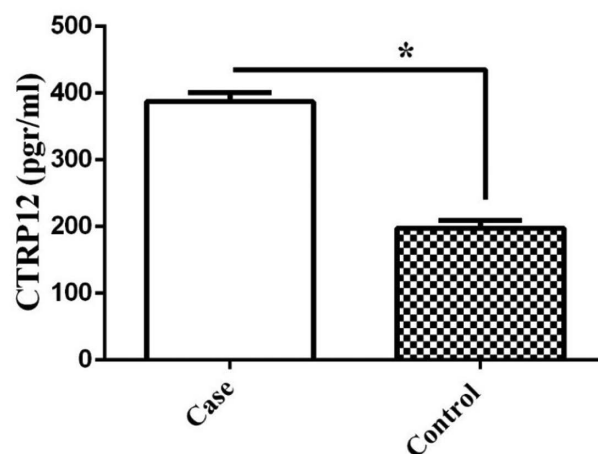
پارامتر	پرستل پدافند آجا	گروه کنترل	p-value
سن (سال)	۳۸/۴۴±۸/۲۵	۴۱/۹۵±۷/۹۷	۰/۱۲
فشار خون سیستولی (mmHg)	۱۲۲/۴۷±۱/۷۱	۱۳۰/۶۵±۳/۳۱	۰/۰۳۷
فشار خون دیاستولی (mmHg)	۸۳/۵۰ (۷۹/۵۰ ، ۸۸/۱۲۵)	۸۰ (۷۰/۰۲۵ ، ۸۲/۵۰)	۰/۰۸۹
دور کمر (cm)	۹۰/۲۲±۴/۲۰	۱۰۷/۰۵±۳/۰	۰/۰۰۳
دور باسن (cm)	۱۰۳/۶۱±۴/۶۶	۱۱۲/۸۰±۲/۶۷	۰/۸۲۷
شاخص توده بدنی (kg/m <sup>2</sup> )	۲۶/۴۵±۱/۰	۳۰/۸۸±۱/۰۲	۰/۰۰۴
نسبت دور کمر به دور باسن	۰/۶۸±۰/۰۲	۰/۹۲±۰/۰۱	<۰/۰۰۱
گلوکز ناشتا	۸۰/۵۰ (۷۹/۵۰ ، ۸۸)	۱۰۴/۵۰ (۱۳۳/۷۵ ، ۱۸۶/۵۰)	<۰/۰۰۱
HbA1c (%)	۵/۳۹±۰/۱۱	۶/۸۱±۰/۳۲	<۰/۰۰۱
انسولین (μIU/ml)	۵/۷۰ (۴/۰۷ ، ۱۶/۸۷)	۱۰/۸۵ (۷/۳۰ ، ۲۸/۰۲)	۰/۰۱۳
HOMA-IR	۱/۱۳ (۰/۸۱ ، ۳/۶۴)	۴/۳۹ (۲/۹۲ ، ۱۰/۲۲)	<۰/۰۰۱
تری گلیسرید	۱۴۵/۶۱±۲۲/۲۱	۱۵۲/۰۵±۱۱/۰۶	۰/۳۵۷
کلسترول تام	۱۶۳/۸۳±۸/۳۱	۱۵۷/۳۰±۷/۹۴	۰/۵۳۷
HDL-C (mg/dl)	۴۵/۵۰±۱/۵۵	۴۳/۸۰±۱/۵۹	۰/۴۵۲
LDL-C (mg/dl)	۷۹/۸۳±۴/۶۶	۸۶/۵۰±۴/۴۲	۰/۳۰۷

انسولین، HbA1c، HOMA-IR، فشارخون سیستولی، دور کمر، نسبت دور کمر به باسن و شاخص توده‌ی بدنی در پرسنل پدافند هوایی آجا نسبت به گروه کنترل پایین‌تر می‌باشد. این نتایج چندان دور از انتظار نبوده و در بسیاری از مطالعات شاهد-موردی که به مقایسه پارامترهای بیوشیمیایی و تن سنجی پرسنل نظامی با افراد عادی جوامع پرداخته‌اند دیده شده است (۱). با این حال سطح سرمی تری گلیسرید، کلسترول تام، HDL-C و LDL-C تفاوتی بین دو گروه نداشت. این مساله نیز چندان عجیب نبوده و در برخی از مطالعات گزارش شده است. عمده دلیل برای عدم تفاوت در فاکتورهای لیپیدی بین دو گروه ممکنه به استفاده از رژیم‌های غذایی مشابه مرتبط باشد. با توجه به اینکه یک مطالعه مقطعی می‌باشد کنترلی بر رژیم غذایی افراد شرکت کننده در مطالعه نبوده است. مهم‌ترین یافته ما در این مطالعه این بود که سطوح در حال گردش آدیپولین (CTR-12) در پرسنل پدافند هوایی آجا در مقایسه با افراد گروه کنترل بیشتر بود و این که آدیپولین (CTR-12) ارتباط منفی و معنی‌داری با گلوکز ناشتا و HbA1c داشت و از بین این دو پارامتر HbA1c پیش‌گویی کننده‌ی خوبی از سطوح آدیپولین (CTR-12) بود. همراستا با یافته‌ی ما، گروه تحقیقاتی Bai Bo نشان دادند که سطوح پلاسمایی آدیپولین (CTR-12) در بیماران دیابتی در مقایسه با گروه کنترلی که از لحاظ سن و جنس با گروه بیمار مطابقت داشتند، کمتر است و با توجه به بیشتر بودن میانگین قند خون گروه کنترل تا حدودی یافته ما را مورد حمایت قرار می‌دهد (۱۶). مطابق انتظار، یک ارتباط منفی مابین آدیپولین (CTR-12)، گلوکز ناشتا و HbA1c مشاهده گردید. این واقعیت می‌تواند با مشاهدات Bo Bai و همکارانش توضیح داده شود که در آن نشان دادند گلوکز به طور قابل ملاحظه‌ای میزان آدیپولین (CTR-12) را در بیماران دیابتی کاهش می‌دهد (۱۶). از سوی دیگر نشان داده شده است که انسولین و متفورمین میزان آدیپولین (CTR-12) را در بافت چربی زیر پوستی انسانی افزایش می‌دهند (۱۲، ۱۷). علاوه بر این، شایان ذکر است که افزایش میزان آدیپولین (CTR-12) در مدل‌های حیوانی دیابتی سبب کاهش غلظت قند خون می‌شود (۱۱). روی هم رفته این یافته‌ها حاکی از یک ارتباط منفی بین پارامترهای قند خون و سطوح آدیپولین (CTR-12) همراستا با یافته‌های ما است.

نداشت ( $p=0.12$ ) BMI ( $p=0.004$ )، دور کمر ( $p=0.003$ ) و نسبت دور کمر به باسن ( $p<0.001$ ) بین دو گروه تفاوت معناداری را نشان دادند. دور باسن ( $p=0.827$ ) بین دو گروه تفاوت معناداری را نشان نداد. سطح قند خون ناشتا ( $p<0.001$ )، HbA1c ( $p<0.001$ )، انسولین سرم ( $p=0.013$ )، HOMA-IR ( $p<0.001$ ) و فشار خون سیستولیک ( $p=0.0370$ )، در گروه کنترل به طور معناداری بیشتر از افراد سالم بود. همچنین مقادیر فشار خون دیاستولیک، تری گلیسرید، کلسترول تام، HDL-C و LDL-C تفاوت معناداری بین دو گروه نشان نداد. سطح پلاسمایی آدیپولین (CTR-12) با استفاده از کیت الیزا مورد سنجش قرار گرفت. نتایج در شکل ۱ نشان داده شده است.

## بحث

در این مطالعه ۴۰ نفر پرسنل پدافند هوایی آجا و ۴۰ نفر کارمند بخش اداری شهرداری به عنوان گروه کنترل شرکت داشته‌اند. تلاش ما برای انتخاب جمعیت مورد مطالعه این بود که هر دو گروه انتخاب شده عاری از هرگونه بیماری یا عوامل پاتولوژیکی اثرگذار بر التهاب باشد. به عنوان مثال افرادی که مبتلا به بیماری‌های التهابی، سرطان، کبدی یا عفونی بودند از مطالعه کنار گذاشته شدند. همچنین اگر فردی داروهای ضدالتهابی همچون آسپرین مصرف می‌کردند از مطالعه حذف می‌شدند. نتیجه این کار باعث شد که جمعیت مورد مطالعه جمعیتی یک دست و یکنواخت باشد که عاری از بسیاری از عوامل مخدوش‌کننده التهابی بود. همانطور که در بحث نتایج مشاهده می‌شود، از بین پارامترهای مختلف، مقادیر گلوکز خون،



شکل ۱- میزان پلاسمایی آدیپولین (CTR-12) در مقایسه با افراد گروه کنترل. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد گزارش شده‌اند. ( $*P=0.009$ )

## نتیجه گیری

از افراد گروه کنترل است و ارتباط منفی بین گلوکز ناشتا با میزان آدیپولین (CTRP-۱۲) وجود دارد.

مجموعه داده‌های این تحقیق شواهدی را فراهم آورد که سطوح پلاسمایی آدیپولین (CTRP-۱۲) در پرسنل پدافند هوایی آجا بالاتر

## References

- 1- Maleki R, Mostafazadeh M, Nazari Sharif H, Rahim Nejad S, Gorgani-Firuzjaee S. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Air Guard Forces of Iran Army. *Paramedical Sciences and Military Health* 2016;11(1):8-16.
- 2- Khodabandehloo H, Gorgani-Firuzjaee S, Panahi G, Meshkani R. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction. *Translational Research*. 2016;167(1):228-56.
- 3- Zeyda M, Stulnig TM. Obesity, inflammation, and insulin resistance—a mini-review. *Gerontology* 2009;55(4):379-86.
- 4- Ma K, Cabrero A, Saha PK, Kojima H, Li L, Chang BH-J, et al. Increased  $\beta$ -oxidation but no insulin resistance or glucose intolerance in mice lacking adiponectin. *Journal of Biological Chemistry* 2002;277(38):34658-61.
- 5- Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, Pajvani UB, Saha AK, Trumbauer ME, et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonists. *Journal of Biological Chemistry* 2006;281(5):2654-60.
- 6- Williams GA, Wang Y, Callon KE, Watson M, Lin J-m, Lam JB, et al. In vitro and in vivo effects of adiponectin on bone. *Endocrinology* 2009;150(8):3603-10.
- 7- Schäffler A, Buechler C. CTRP family: linking immunity to metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2012;23(4):194-204.
- 8- Wei Z, Peterson JM, Wong GW. Metabolic Regulation by C1q/TNF-related Protein-13 (CTRP13) ACTIVATION OF AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE AND SUPPRESSION OF FATTY ACID-INDUCED JNK SIGNALING. *Journal of Biological Chemistry* 2011;286(18):15652-65.
- 9- Jeon JH, Kim K-y, Kim JH, Baek A, Cho H, Lee YH, et al. A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production. *The FASEB Journal* 2008;22(5):1502-11.
- 10- Enomoto T, Ohashi K, Shibata R, Higuchi A, Maruyama S, Izumiya Y, et al. Adipolin/C1qdc2/CTRP12 protein functions as an adipokine that improves glucose metabolism. *Journal of Biological Chemistry* 2011;286(40):34552-8.
- 11- Wei Z, Peterson JM, Lei X, Cebotaru L, Wolfgang MJ, Baldeviano GC, et al. C1q/TNF-related protein-12 (CTRP12), a novel adipokine that improves insulin sensitivity and glycemic control in mouse models of obesity and diabetes. *Journal of Biological Chemistry* 2012;287(13):10301-15.
- 12- Tan BK, Lewandowski KC, O'Hare JP, Randeve HS. Insulin regulates the novel adipokine adipolin/CTRP12: in vivo and ex vivo effects. *Journal of Endocrinology* 2014;221(1):111-9.
- 13- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1796-808.
- 14- Beutler B. Innate immunity: an overview. *Molecular immunology* 2004;40(12):845-59.
- 15- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111(11):1448-54.
- 16- Bai B, Ban B, Liu Z, Zhang MM, Tan BK, Chen J. Circulating C1q complement/TNF-related protein (CTRP) 1, CTRP9, CTRP12 and CTRP13 concentrations in Type 2 diabetes mellitus: In vivo regulation by glucose. *PloS one* 2017;12(2):e0172271.
- 17- Tan BK, Chen J, Adya R, Ramanjaneya M, Patel V, Randeve HS. Metformin increases the novel adipokine adipolin/CTRP12: role of the AMPK pathway. *Journal of Endocrinology* 2013;219(2):101-8.