مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی – مولکولی
دوره پنجم، شماره هجدهم – بهار ۱۳۹۴

Review Article
مقاله مروری

مروری بر ارتباط بین دیابت نوع ۲ و چاقی

مسعود قربانی

استادیار، بخش تحقیق و توسعه، انستیتو پاستور ایران

چکیده

در این مقاله مروری بر ارتباط بین دیابت نوع ۲ و چاقی خواهیم داشت و به نقش انواع چاقی و ژن های مرتبط با آن در ایجاد بیماری دیابت نوع ۲ اشاره خواهد شد. بنظر می رسد که زندگی مرفه و سرشار از مواد غذائی پر کالری جوامع امروزی سبب ایجاد مشکلات فیزیولوژیکی متعددی گشته و در نهایت موجب تغییر سطح بیان تعدادی از ژن های مسئول کنترل متابولیسم و تنظیم وزن بدن می گردد. واضح است که تغییرات ژنتیکی نقش بسیار زیادی در سازگاری انسان با شرایط محیطی جدید ایفا می کند.

با توجه به اهمیت چاقی در ایجاد اختلالات متابولیکی و نقش اسید های چرب آزاد خون و چربی احشائی در مقاومت به انسولین می توان نتیجه گرفت که ارتباط تنگاتنگی بین چاقی و دیابت نوع ۲ وجود دارد و بررسی عوامل منجر به چاقی در سنین اولیه عمر و سال های ابتدایی نوجوانی نتایج بهتر و دقیق تری در درمان افراد بیمار خواهد داشت.

واژگان کلیدی: دیابت نوع دو، چاقی، متابولیسم

مقدمه

بیماری دیابت و چاقی دارای رابطه بسیار نزدیکی با هم هستند، به نحوی که دیابت نوع ۲ غالباً همراه چاقی بروز می کند. از اینرو چاقی بعنوان فاکتور اصلی ایجاد بیماری دیابت نوع ۲ مطرح می باشد (۲۰،۱۹). اگر چه مواردی از ابتلاء به دیابت نوع ۲ در افراد بالغ لاغر نیز دیده شده است. بنابراین، می توان چاقی را بعنوان عامل اولیه در بروز دیابت نوع ۲ و متعاقب آن ایجاد مقاومت به انسولین مطرح نمود. غالب پژوهشگران بر این باورند که انواع مختلف چاقی دارای تاثیر متفاوتی بر روی دیابت نوع ۲ می باشند (۱۰). مطالعات بسیار زیادی نیاز است تا علت این تاثیر متفاوت مشخص شود. شیوه زندگی و خصوصیات ژنتیکی افراد نیز می تواند تاثیر به سزایی بر بروز انواع چاقی در جوامع مختلف داشته باشد (۴۳،۱۴،۳) تاکنون اشکال گوناگون چاقی در انسان ها مورد بررسی قرار گرفته است که یکی از آن ها چاقی ناشی از اختلالات ژنتیکی می باشد. طی بررسی های انجام شده، یکی از مهمترین روش های درمان و پیشگیری از بروز دیابت نوع ۲ کاهش وزن است که پس از کاستن میزان کالری دریافتی روزانه و افزایش فعالیت های فیزیکی حاصل می شود (۱۲،۶). بسیاری از موارد چاقی و دیابت نوع ۲ توسط دو روش فوق قابل درمان می باشند.

اسید های چرب آزاد بعنوان منبع اصلی انرژی برای اندام های مختلف از جمله کبد، کلیه و عضلات اندام های حرکتی بشمار رفته و بعنوان سوبسترای اصلی در تولید تری گلیسرید کبدی مورد استفاده قرار می گیرند. در هنگام یک دوره روزه داری به مدت طولانی، اسید های چرب آزاد بعنوان منبع اصلی انرژی، جایگزین مولکول های قند می شوند تا ذخیره قند موجود در بدن تن ها به مصرف سلول های مغزی برسد و از تجزیه پروتئین های بدن در مسیر گلوکونئوژنز و تحلیل توده عضلانی بدن محافظت نماید. اسید های چرب در بدن به شکل تری گلیسرید بوده و بیشتر آن ها در بافت چربی قرار دارند که هنگام نیاز بدن به آن ها در اثر عمل آنزیم لیپاز و طی فرایند لیپولیز آزاد می شوند و پس از انتقال به داخل بافت عضلانی اکسیده شده و انرژی موجود در آن ها آزاد می گردد، در حالیکه در بافت کبدی به منظور کاهش سطح اسید های چرب آزاد خون، اسید های چرب به لیپوپروتئین ها تبدیل می گردند. فرآیند آنزیمی تبدیل تری گلیسرید ها به اسید های چرب در بافت چربی توسط هورمون های گوناگون کنترل می گردد. یکی از مهمترین هورمون های دخیل در تنظیم این فرآیند هورمون انسولین است که

آدرس نویسنده مسئول : دکتر مسعود قربانی، استادیار، بخش تحقیق و توسعه،انستیتو پاستور ایران
پست الکترونیک:mghorbani@irimc.org
تاریخ دریافت مقاله :۹۳/۲/۲۱
تاریخ پذیرش : ۹۳/۵/۱۴

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-10]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.18.1.1]

بعنوان مهمترین هورمون ضد لیپولیز شناخته شده است (۲۸،۲۴).

در بیماران مقاوم به انسولین، کاهش حساسیت سلول های چربی به هورمون انسولین موجب افزایش میزان اسید های چرب آزاد خون می شود که یکی از علائم بارز بیماری دیابت نوع ۲ محسوب شده و تدریجاً سبب گسترش مقاومت به انسولین و عدم کارائی سلول های بتای پانکراس می گردد (۳۸،۱) . از این رو کاهش میزان اسید های چرب آزاد در بدن نقش چشمگیری در کنترل سلامت بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ ایفا می کند (۱۴). مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان داده اند که افزایش سطح اسید های چرب خون بعنوان زنگ خطری جدی برای پیشرفت عارضه عدم تحمل گلوکز محسوب شده و عامل ایجاد دیابت نوع ۲ و برخی از بیماری های خطرآفرین دیگر نیز می باشد که در نهایت منجر به بیماری های قلبی و عروقی می گردد (۶،۲). امروزه برای بسیاری از پزشکان بدیهی است که کاهش چربی خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به همان اندازه کنترل هایپرگلیسمی و فشار خون اهمیت دارد. معمولا این بیماران چاق بوده و سطح اسید های چرب آزاد خون آن ها بالاست، از اینرو عقیده بر این است که اسید های چرب آزاد می توانند به تن هایی رابط چاقی، مقاومت انسولین و بیماری دیابت نوع ۲ محسوب گردد(۲۲،۲۳،۳۲).

سوال مهم این است که چگونه چاقی می تواند زمینه ساز ایجاد مقاومت انسولینی گردد؟ فرضیه های متعددی برای پاسخ به این سوال وجود دارد:

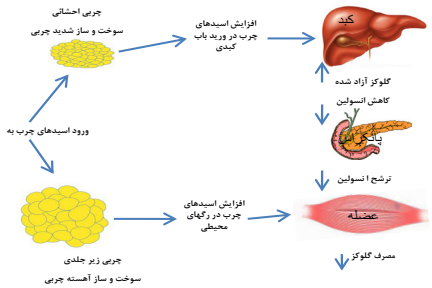
۱- فرضیه ترشح ادیپوکین از بافت چربی: بافت چربی در افراد چاق دستخوش تغییراتی قرار می گیرد که موجب ترشح هورمونی به نام ادیپوکین می گردد. در شرایط چاقی، بافت چربی به میزان بیشتری هورمون ادیپوکین ترشح می نماید که در بیشتر موارد موجب ایجاد مقاومت به انسولین می گردد.

۲- فرضیه الت هایی : چاقی همیشه همراه با افزایش ترشح کموکاین ها بوده که خود موجب نفوذ ماکروفاژ ها به بافت های گوناگون و افزایش فعالیت آن ها می گردد (۴۰). ماکروفاژ های فعال شده نیز به نوبه خود مقدار قابل توجهی سایتوکین ترشح می کنند که تاثیر منفی بر روند حساسیت به انسولین ایجاد می کند.

۳-ارتباط مستقیم بین چاقی و اسید های چرب آزاد : چربی های تجمع یافته در زیر پوست و احشاء نقش مهمی در ایجاد عوارض متابولیکی و قلبی عروقی بازی می کنند. چربی احشائی از اهمیت بیشتری برخوردار است و ازدیاد آن موجب افزایش آزادسازی اسید های چرب آزاد و ورود آن ها به سیاهرگ باب می شود (۴۱،۳۴،۲۹،۲۷).

بحث

بطورکلی تمام عوامل یاد شده در بالا موجب افزایش سطح اسید های چرب آزاد در سیاهرگ باب شده و در نهایت افزایش قند خون، افزایش انسولین خون و افزایش مقاومت به انسولین را در بدن افراد چاق سبب می گردند (شکل ۱) .



شکل ۱- چرخه اسید های چرب آزاد ر ها شده از بافت چربی احشائی و زیر پوستی (۲).

از سوی دیگر چربی زیر پوستی، گرچه به میزان کمتر، سبب افزایش سطح اسید های چرب آزاد در مجاری خون محیطی می شود که خود مانع جذب قند در سلول های عضلانی گشته و موجبات اختلال در ترشح انسولین از پانکراس را فراهم می سازد.

چربی احشائی و ادیپوکین ها

تحقیقات و مطالعات مولکولی و ژنتیکی بسیاری بر روی خصوصیات بیولوژیکی هر دو نوع چربی احشائی و زیر پوستی انجام گرفته است. تاکنون بیش از ۲۰٪ ژن های مرتبط با ذخیره چربی زیر پوستی و ۳۰٪ ژن های مرتبط با ذخیره چربی احشائی شناسایی شده اند. محصول این ژن ها ادیپوکین نامیده می شود که به دو گروه تقسیم می گردد: ادیپوکین های اختصاصی بافت چربی مانند: لپتین و ادیپونکتین و ادیپوکین های غیر اختصاصی که به میزان زیادی از بافت چربی ترشح شده و به طور غیراختصاصی بر روی چربی های سایر بافت ها تاثیر می گذارند مانند: TNF-α،PAI-۱ ، اینترلوکین ها و.... (۳۲).

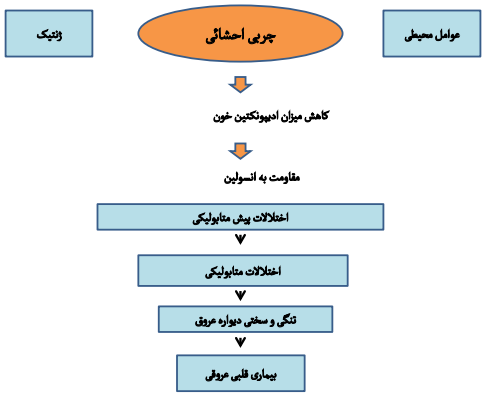
نقش ادیپوکین ها عبارت است از: تنظیم متابولیسم قند و چربی، کنترل اکسیداسیون ناشی از استرس و نگهداری بافت و حفظ ساختار و دوام دیواره های عروقی. بطور مثال TNF-α، اینترلوکین ۶ و لپتین قادر به ایجاد مقاومت به انسولین می باشند در حالیکه ادیپونکتین حساسیت به انسولین را افزایش می دهد. به نظر می رسد که لپتین به عنوان پل ارتباطی بین بافت چربی مرکزی و سندرم های متابولیکی و فشار خون عمل می کند، از اینرو برآورد بالا بودن سطح لپتین در خون بعنوان نشانه ای مهم برای خطر ابتلا به بیماری های متابولیکی و افزایش فشار خون تلقی می گردد (۲۵).

گمان می رود سایتوکین های ترشحی بافت چربی نظیر IL-۶، TNF-α، TGF-b۱ و پروتئین کموتاکتیک مونوسیت ها نقش

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-10]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.18.1.1]

مهمی در ایجاد مقاومت به انسولین بازی می کنند (شکل۲). این سایتوکین های الت هابی سبب افزایش بروز عوارض عروقی نیز می شوند که ناشی از عملکرد آن ها در ایجاد مقاومت به انسولین می باشد (۱۷).



شکل۲- نقش چربی احشائی در ایجاد سندرم های متابولیک و بیماری های ناشی از آن (۲۲).

چربی احشائی معمولاً پس از تحریک سلول های آندوتلیال افزایش می یابد. ایجاد وضعیت الت هابی در چربی احشائی نیز به دنبال کمبود اکسید نیتریک بوجود می آید که سبب کاهش اتساع عروق خونی محیطی بافت چربی شده و در نهایت منجر به هیپوکسی، الت هاب و اکسیداسیون ناشی از استرس می شود (۳۹،۳۷،۱۰).

چربی احشائی و افزایش میزان انسولین خون همچنین باعث افزایش فشار خون مویرگ ها می گردد؛ بطوریکه بیماران مبتلا به چاقی احشائی دارای جریان خون بسیار قوی ناشی از تحریک اعصاب سمپاتیک بوده و افزایش میزان انسولین خون و افزایش وزن در آن ها مشاهده می شود. مطالعات آزمایشگاهی و بالینی حاکی از این هستند که افزایش فعالیت اعصاب سمپاتیک، افزایش سرعت عمل کاتکول آمین ها، تحریک فعالیت عصبی-عضلانی، اختلال عمل هورمون های تنظیم کننده سدیم و نارسائی پیش کلینیکی بطن چپ قلب در افراد مبتلا به چاقی احشائی کاملاً مشهود می باشد (۳۰،۲۹،۲۶،۲۵).

اثرات بیولوژیک ادیپونکتین در انسان

Hu و همکارانش نقش ادیپونکتین در بافت چربی موش ها و انسان ها را برای اولین بار مورد بررسی قرار داده و نشان دادند که میزان بیان پروتئین ادیپونکتین در موش ها و انسان های چاق کاهش می یابد (۲۱). ادیپونکتین تن ها پروتئین موجود در بافت چربی است که با افزایش وزن بدن کاهش می یابد و این کاهش ممکن است به علت ترشح فاکتور های م هارکننده سنتز این پروتئین در بافت چربی نظیر TNF-α باشد (۳۱،۳۳). ادیپونکتین موجود در پلاسمای زنان بیش از مردان بوده و میزان آن در افراد لاغر بیش از افراد چاق است(۷).

بطورکلی پلاسمای خون افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، دیابت قندی، بیماران دارای چربی خون و بیماران مبتلا به فشار خون بالا به همراه HDL پایین، دارای مقدار کمتری ادیپونکتین در مقایسه با افراد سالم می باشد (۳۵،۵).

از طرف دیگر طی مطالعات بالینی مشخص شده است که ادیپونکتین اثرات ضد گرفتگی رگ ها داشته و افرادی که ادیپونکتین بیشتری در خون دارند به میزان کمتری با خطر سکته قلبی حاد روبرو می باشند (۳۶). برخلاف نتایج قبلی، مطالعات انجام شده اخیر در زمینه اثرات ادیپونکتین در جلوگیری از بیماری های قلبی عروقی و گرفتگی رگ ها چندان رضایت بخش نبوده و بنظر می رسد که این ماده در جمعیت های مختلف اثرات متفاوتی بر روی عروق دارد (۴).

ارتباط بین ادیپونکتین، چاقی و مقاومت به انسولین

در برخی مطالعات حیوانی مشخص شده است که با تزریق پروتئین نوترکیب ادیپونکتین به موش های ناک اوت شده، وزن بدن موش ها و حساسیت سلول های کبدی و عضلانی آن ها به انسولین تحت تاثیر قرار می گیرد (۸). در مطالعات انسانی نیز نشان داده شده است که پائین بودن میزان ادیپونکتین در خون افراد سبب چاقی نمی گردد ولی دیابت نوع ۲ را موجب می شود. جالب توجه است که کاهش معنی دار وزن بدن انسان سبب افزایش میزان ادیپونکتین پلاسما می گردد و حساسیت به انسولین را بهبود می بخشد (۲۹).

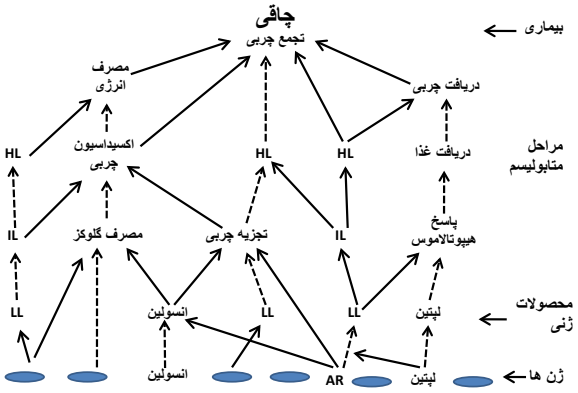
بررسی الگو های ژنتیکی در چاقی و دیابت نوع ۲

تعیین تاثیرات ژنتیکی بر روی بیماری های انسانی دشوار است، زیرا تفکیک عوامل محیطی از عوامل ژنتیکی موثر بر روی بیماری ها تا حدودی مشکل می باشد. بنظر می رسد که تعداد بسیاری از ژن ها، هر یک با اثرات جزئی در این امر دخالت داشته باشند. در مطالعات انجام شده بر روی موش های رت معمولی و موش های رت دارای ژن چاقی، نشان داده شده است که تعداد سلول های چربی در رت هائی که به طور ژنتیکی چاق هستند بیشتر از موش های رت معمولی است، و موش های معمولی با مصرف غذا های پر چرب دچار چاقی احشائی با افزایش سایز سلول های چربی شده، بدون آنکه تعداد سلول ها افزایشی داشته باشند (۳۱،۱۸،۷) تعدد ژن ها و تفاوت بیان آن ها در جمعیت های انسانی موجب بروز تفاوت های فنوتیپی بارزی در افراد چاق می گردد. از آنجائی که بررسی ژن های عامل چاقی تا حدی مشکل و گران می باشد، استفاده از الگو های فنوتیپی مورد توجه بیشتری قرار گرفته و در سنجش چاقی مورد بهره برداری قرار می گیرند، از اینرو در بسیاری از موارد با اندازه گیری BMI بدن و حجم توده چربی زیر پوستی و دور کمر وضعیت چاقی بیمار مورد ارزیابی قرار می گیرد. از طرف دیگر، اندازه گیری میزان لپتین خون،

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-10]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.18.1.1]

انسولین و اسید های چرب آزاد در افراد در حال ناشتا می تواند در ارزیابی ژنتیکی بیمار مفید واقع شود. در مطالعات حیوانی بر روی غلظت لپتین موجود در خون موش های رت چاق ژنتیکی و موش های رت چاق ناشی از رژیم پر چرب نشان داده شده است که غلظت لپتین در خون هر دو گروه بیش از ۴ تا ۸ برابر غلظت آن در خون موش های معمولی میباشد (۱۱). اما، ایراد کار این است که اغلب سیستم های فیزیولوژیکی تابع عوامل ارثی بوده و در نهایت تحت تاثیر محصولات پروتئینی ژن ها عمل می کنند که به نوبه خود منجر به بروز اختلافات فنوتیپی در افراد مختلف می شوند. در شکل شماره ۳ ارتباط بین ژن ها و محصولات آن ها از قبیل لپتین، انسولین یا اسید های چرب آزاد و تاثیر آن ها در متابولیسم بدن و ایجاد چاقی به نمایش گذاشته شده است.



شکل۳- نمایش ارتباط بین ژن ها و علائم ظاهری ایجاد شده ناشی از تعادل بین وزن و تجمع چربی در بدن

بررسی حالت های بیماری زای چاقی در جوانان

معمولاً بررسی های ژنتیکی مربوط به بیماری های پیچیده بایستی در جمعیت جوان انجام گیرد. به همین دلیل استفاده از گروه های جوان انسانی در مطالعه چاقی و دیابت از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است. نیرو های تکاملی موثر در شکل گیری ژنوم انسانی که مستقیماً عامل ایجاد عوارض پاتوفیزیولوژی ناشی از چاقی و اختلالات در متابولیسم قند ها می باشند، در اوان نوجوانی فعالیت زیادی داشته و باعث می شوند که شکل گیری و تثبیت ژنوم صورت پذیرد، به نحوی که ساختار ژن های موثر در سوخت و ساز بدن ممکن است تحت تاثیر موتاسیون ها قرار گرفته و موجب تغییر در روند نحوه ذخیره کالری و مصرف آن در بدن شده و باعث تغییراتی در روند ذخیره یا تجزیه چربی ها، تغییر الگوی آزادسازی انسولین یا تغییر حساسیت سلول ها به انسولین، تغییر در جذب مواد غذائی و وزن بدن و تغییر میزان قند مورد نیاز فعالیت های مغزی گردد (۱۶،۱۵).

در جوامع مدرن امروزی برخی از ژن ها تحت تاثیر جیره غذائی پرکالری و زندگی آرام و بی تحرک دچار تغییرات جدی شده یا حذف شده اند. از طرف دیگر به علت مصرف مواد قندی فراوان نظیر انواع شکلات و شیرینی ها و هجوم مقدار زیادی گلوکز به داخل خون و مغز، حساسیت به انسولین نیز کاهش یافته است. با در نظر گرفتن این عوامل در سال های ابتدایی عمر انسان ها، پدیده تخریب سیستم حساسیت به انسولین در افراد جوان تقریباً غیرقابل اجتناب می باشد (۴۲). از این رو مطالعه بر روی افراد جوان جامعه می تواند سلامت اپیدمیولوژیکی آینده جامعه را مشخص و تغییرات ژنتیکی احتمالی در نسل های آینده را روشن نماید و راه را برای مطالعات بالینی بیشتر هموار سازد. نمونه برداری و آنالیز ژنتیکی فرزندان و والدین یک خانواده می تواند به تشخیص سریع پزشکی بیماری های آن ها و پیشگویی قابلیت ابتلاء کودکان و نوجوانان به برخی بیماری ها و یا عوارض ناشی از آن ها نظیر چاقی کمک نماید.

نتیجه گیری

از مطالب گفته شده می توان نتیجه گرفت که ارتباط تنگاتنگی بین چاقی و دیابت نوع ۲ وجود دارد و در مطالعات پژوهشی بررسی اثرات هر یک از این ۲ بیماری بر روی دیگری بایستی به سن افراد توجه خاصی مبذول داشت و هر قدر بررسی در سنین اولیه عمر و در سال های ابتدایی نوجوانی صورت گرفته باشد، نتایج بهتر و دقیق تری در درمان افراد بیمار حاصل می گردد.

سپاسگزاری

نویسندهٔ مقاله از مساعدت همکاران خود در بخش تحقیق و توسعه مجتمع تولیدی – تحقیقاتی انستیتو پاستور ایران کمال تشکر را دارد. لازم به یادآوری است که نویسنده در هنگام تالیف مقال ه از پشتیبانی منبع مالی خاصی برخوردار نبوده است.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-10]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.18.1.1]

References

1. Abate N & Garg A. Heterogeneity in adipose tissue metabolism: causes, implications and management of regional adiposity. Prog Lipid Res, 1995. 34: 53-70.
2. Arner P. Not all fat is alike. Lancet, 1998. 351: 1301-1302.
3. Arner P. Regulation of lipolysis in fat cells. Diabetes Rev, 1996. 4: 450-463.
4. Björntorp P. Fatty acids, hyperinsulinemia, and insulin resistance: which comes first? Curr Opin Lipidol, 1994. 5: 166-174.
5. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes, 1997. 46: 3-10.
6. Boyd-Eaton S, Konner M, Shostak M. Stone-agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. Am J Med, 1988. 84: 739–49.
7. Charles MA, Eschwege E, Thibult N, Claude JR, Warnet JM, Rosselin et al. The role of non-esterified fatty acids in the deterioration of glucose tolerance in Caucasian subjects: results of the Paris Prospective Study. Diabetologia, 1997. 40: 1101-1106.
8. Chen Y-DI, Golay A, Swislocki ALM, Reaven GM. Resistance to insulin suppression of plasma free fatty acid concentrations and insulin stimulation of glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab, 1987. 64: 17-21.
9. 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. 111:1448–14542.
10. Diez JJ, Iglesias P. The role of novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. Eur J Endocrinol, 2003. 148:293–300.
11. Duncan BB, Scmidt ML, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CN et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes in the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes, 20042478–53:2473 ..
12. Fagot-Campagna A, Balkau B, Simon D, Warnet JM, Claude JR, Ducimetere P. et al. High free fatty acid concentration: an independent risk factor for hypertension in the Paris Prospective Study. Int J Epidemiol 1998808-813 :27 ..
13. Frayn KN, Williams CM, Arner P. Are increased plasma non-esterifiedfatty acid concentrations a risk marker for coronary heart disease and other chronic diseases? Editorial. Clin Sci (Colch), 1996243-253 :90 ..
14. Galletti F, Barbato A, Versiero M, Iacone R, Russo O, Barba G et al. Circulating leptin levels predict the development of metabolic syndrome in middle-aged men: an 8 year follow-up study. J Hypert, 20071677–25:1671 ..
15. Galletti F, Strazzullo P. Involvement of the renin-angiotensin system in obesity: older and newer patways. NMCD, 2007. 674–17:699.
16. Ghorbani M, and J. Himms-Hagen. Appearance of brown adipose tissue during CL 316,243-induced reversal of genetic obesity and diabetes in Zucker fa/fa rats. Int. J. Obesity, 1997. 21:465-475.
17. Ghorbani M. and J. Himms-Hagen. Treatment with CL 316,243, a b3-adrenoceptor agonist, reduces serum leptin in rats with diet- or aging-associated obesity but not in Zucker rats with genetic (fa/fa) obesity. Int. J. Obesity,63-65 :22 .1998 .
18. Ghorbani M., T.H. Claus, and J. Himms-Hagen. Hypertrophy of brown adipocytes in brown and white adipose tissues and reversal of diet-induced obesity in rats treated with a b3-adrenoceptor agonist. Biochem. Pharmacol, 1997. 54: 121-131.
19. Greenstein AD, Khavandi K, Withers SB, Sonoyama K, Clancy O, Jeziorska M et.al. Local Inflammation and Hypoxia Abolish the Protective Anticontractile Properties of Perivascular Fat in Obese Patients. Circulation, 2009. 119: 1661-1670.
20. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y et al. Secretion and regulation of apM 1gene expression in human visceral adipose tissue. Biochem Biophys Res Commun, 2001. 288:1102–1107.
21. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. J Biol Chem, 1996. 271:10697–703.
22. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. Endocrine Rev, 2005. 26:439–451.
23. Kissebah AH & Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. Physiol Rev, 1994. 74: 761-811.
24. Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. Science, 1994. 265: 2037–48.
25. Large V & Arner P. Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipidaemia. Diabetes Metab, 1998. 24: 409-418.
26. Lawlor DA, Dawey SG, Ebrahim S, Thompson C, Sattar N. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90:5677–5683.
27. Le Stunff C, Fallin D, Bougnères P. Paternal transmission of class I INS VNTR alleles predisposes to childhood obesity. Nat Genet, 2001. 29: 96 –99.
28. Licata G, Di Chiara T, Licata A, Triolo G, Argano C, Parrinello G et al. Relationship between circulating E-selectin, DD genotype of angiotensin converting enzyme, and cardiovascular damage in central obese subjects. Metabolism, 2003. 52:999–

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-10]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.18.1.1]

1004.

29. Licata G, Scaglione R, Avellone G, Ganguzza A, Corrao S, Arnone S et al. Haemostatic function in young subjects with central obesity: relationship with left ventricular function. Metabolism, 1995. 44:1417–1421.
30. Licata G, Volpe M, Scaglione R, Rubattu S. Salt regulating hormones in young normotensive obese subjects. Effects of saline load. Hypertension, 1994. 23(Suppl I):20–24.
31. Maeda N, Takanashi M, Funashashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K et al. PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, an adipose-derived protein. Diabetes, 2001. 50:2094–2099.
32. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. FEBS, 2006. 580:2917–2921.
33. Mitropoulos KA, Miller GJ, Watts GF, Durrington PN. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins activates coagulant factor XII: a study in familial lipoprotein-lipase deficiency. Atherosclerosis, 1992. 95: 119-125.
34. Neel JV. Diabetes mellitus: a ‘thrifty’ genotype rendered detrimental by ‘progress’? Am J Hum Genet, 1962. 14: 353–62.
35. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. Hypertension, 2003. 42:231–232.
36. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA 2004; Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. Circulation, 2006. 114:623–629.
37. Reaven GM, Hollenbeck CB, Jeng CY, Wu MS, Chen YD. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. Diabetes, 1988. 37: 1020-1024.
38. Ritenbaugh C, Goodby CS: Beyond the thrifty gene: metabolic implications of prehistoric migration into the New World. Med Anthropol, 1989. 11: 227–223.
39. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. J Clin Invest, 1997. 100: 1230-1239.
40. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. Diabetes, 1995. 44: 863-870.
41. Virtue S & Vidal-Puig A. It’s Not How Fat You Are, It’s What You Do with It That Counts. PLoS Biology, 2008. 6(9): e237.
42. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest, 2003. 112: 1796-1808.
43. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86:1930–193528.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-10]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.18.1.1]