

مکانیسم مولکولی دیس لیپیدمی متابولیک در وضعیتهای مقاومت به انسولین

خسرو عادلی*†: استاد، متخصص علوم آزمایشگاهی و پاتوبیولوژی، دانشگاه تورنتو کانادا

چکیده

امروزه گسترش روزافزون اپیدمی سندرم متابولیک به خوبی شناخته شده است و تلاشهای گسترده ای برای درک علل پیدایش و عواقب مهم متابولیک آن در حال انجام است. یکی از پیامدهای شدید مقاومت به انسولین، هیپرتری گلیسریدمی است که به نظر می رسد عمدتاً در اثر تولید بیش از حد لیپوپروتئین های سرشار از تری گلیسرید حاوی آپو B باشد. در نتیجه در سالهای اخیر مکانیسم های غیر طبیعی تنظیم کننده لیپوپروتئین های آتروژنیک حاوی آپو B مورد توجه زیادی قرار گرفته است. اخیراً برای درک بهتر مکانیسم های مسئول اختلال متابولیسم چربی در حالت مقاومت به انسولین از مدل های *in vitro* و *in vivo* استفاده می شود. نتایج مدل های حیوانی و نیز مطالعات انسانی حاکی از این است که تولید بیش از حد VLDL توسط کبد عامل اساسی در پیدایش هیپرتری گلیسریدمی و دیس لیپیدمی متابولیک است. در سالهای اخیر در آزمایشگاه ما برای بررسی رابطه بین پیدایش حالت مقاومت به انسولین، اختلال متابولیسم لیپوپروتئین ها در کبد و تولید بی رویه لیپوپروتئین های حاوی آپو B، از یک مدل حیوانی مقاوم به انسولین یعنی هامستر تغذیه شده با فروکتوز استفاده می شود. نتایج حاصل از آزمایشهای انجام شده بر روی این مدل نشان می دهد که در حالت مقاومت به انسولین، ترشح VLDL حاوی آپو B105 از کبد و نیز لیپوپروتئینهای غنی از تری گلیسرید حاوی آپو B48 از روده، افزایش می یابد. در حالت مقاومت به انسولین ممکن است کاهش اثر پیغام رسانی انسولین در کبد و روده نقش اساسی در تولید بیش از حد لیپوپروتئین ها داشته باشد. همچنین ما تعدادی از عوامل جدید درون سلولی را که ممکن است در تنظیم VLDL دخالت داشته باشند، شناسایی کرده ایم. این مقاله به پیشرفتهای اخیر در این زمینه می پردازد و این فرضیه را که تداخل پیچیده ای بین افزایش جریان اسید های چرب آزاد از بافتهای محیطی به کبد و روده در اثر هیپرانسولینمی و افزایش دراز مدت تولید چربی وجود دارد، نشان می دهد.

کلیدواژه‌ها: دیس لیپیدمی، مقاومت به انسولین، دیابت قندی، آپولیپوپروتئین B

۱- بی نظمی در متابولیسم لیپوپروتئین ها در وضعیتهای مقاومت به انسولین

۱-۱- دیس لیپیدمی متابولیک در مقاومت به انسولین

گلوکز پلازما را طبیعی نگه دارد، مکانیسم جبرانی افزایش ترشح انسولین در نهایت ممکن است به نارسایی پانکراس منجر شود. مطالعات آینده نگر نشان داده اند که دیابت نوع ۲ هنگامی اتفاق می افتد که سلولهای بتای پانکراس نتوانند وضعیت مقاومت به انسولین را جبران کنند. پاتوفیزیولوژی وضعیت مقاومت به انسولین، علاوه بر پیدایش دیابت نوع ۲، موجب چاقی، آترواسکلروز، پرفشاری خون و دیس لیپیدمی می باشد. دیس لیپیدمی آتروژنیک همراه با وضعیت های مقاومت به انسولین با هیپرتری گلیسریدمی، افزایش ترشح لیپوپروتئین خیلی کم چگال (VLDL) از کبد

مقاومت به انسولین در نتیجه از بین رفتن حساسیت بافتها به آثار طبیعی انسولین ایجاد می شود و موجب هیپرگلیسمی، هیپرتری گلیسریدمی و افزایش غلظت اسیدهای چرب آزاد می گردد (۱-۵). از آنجایی که بدن سعی می کند غلظتهای

* نشانی: کانادا، انتاریو، تورنتو، دانشگاه تورنتو، بیمارستان کودکان، بخش بیوشیمی بالینی؛ تلفن: ۸۱۳۸۶۸۲-۴۱۶-۱؛ فاکس: ۸۱۳۶۲۵۷-۴۱۶-۱؛ ایمیل: x.sadeli@utoronto.ca

پست الکترونیک: k.adeli@utoronto.ca

† این مقاله توسط خانم دکتر بیتا رجبی پور محقق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران از انگلیسی به فارسی برگردانده شده است.

لیپوپروتئین‌ها و کاهش چگالی ذرات LDL به ذراتی شناورتر که کمتر آتروژن هستند مفید باشد.

چنین تصور می‌شود که انسولین به طور مستقیم اثر حادی بر تولید، پایداری و سپس ترشح apoB دارد که این اثر با مقدار اسیدهای چرب آزاد در دسترس تغییر می‌کند (۱۲). این اثر به افزایش لیپولیز که موجب کاهش برداشت FFA به وسیله سلولهای چربی و در نتیجه افزایش جریان FFA به کبد و عضلات می‌شود (۲۰). افزایش FFA همچنین می‌تواند عملکرد انسولین را کاهش دهد و موجب تشدید مقاومت به انسولین شود (شکل ۱). از سوی دیگر، در تعدادی از الگوهای دارای سلولهای کبدی، FFA موجب تحریک ترشح لیپوپروتئینهای حاوی apoB شده‌اند.

درون بافت کبد FFA به صورت تری‌گلیسرید انباشته و اندوخته می‌شود که میزان این تری‌گلیسرید با میزان ترشح VLDL همبستگی مثبت دارد. انسولین ممکن است با اثر بر سرعت تولید و تجزیه apoB به طور مستقیم میزان تولید VLDL توسط کبد را کنترل نماید (۱۵، ۲۱-۲۳) یا با اثر بر میزان FFA عرضه شده به کبد برای تولید لیپوپروتئین، نقش کنترلی غیرمستقیم داشته باشد (۸، ۲۴). بنابراین افزایش جریان FFA همان‌گونه که در مقاومت به انسولین دیده می‌شود می‌تواند فراهمی (availability) تری‌گلیسرید را افزایش دهد و در نتیجه تولید و ترشح VLDL را زیاد کند (۲۵). در مطالعات در محیط آزمایشگاهی این پدیده در سلولهای HepG2 (۲۶-۲۸) و برخی تجارب با هپاتوسیت‌های اولیه (۲۹-۳۱) مشاهده شده است. در مقابل مطالعات در سیستمهای هپاتوسیتی اولیه دیگر از جمله رت (۳۲، ۳۳)، هامستر (۳۴، ۳۵) و انسان (۳۶) تحریک ترشح apoB توسط FFA را نشان نداده‌اند. به تازگی مواجهه سلولهای HepG2 با ترکیبات مهار کننده پروتئاز ضد رتروویروسی موجب افزایش ubiquitinated apoB و جلوگیری از تجزیه apoB شده است (۳۷). همچنین افزایش قابل توجهی در تجمع apoB درون سلولی و اختلال در ترشح لیپوپروتئین apoB مشاهده شد که به کاهش سریع سنتز درون سلولی لیپیدهای خنثی نسبت داده شد. این کاهش ترشح با افزودن FFAهای برون‌زاد (آگزوزن) بهبود یافت؛ این مسئله مطرح کننده آن است که اندوخته درون سلولی

(۶-۹)، افزایش لیپوپروتئین کم چگال آتروژنیک با اندازه کوچک LDL^۱ (۱۰) و کاهش لیپوپروتئین پرچگال کلسترول (HDL)^۲ که خاصیت ضد آترومی دارد (۱۱)، مشخص می‌شود.

۲-۱ - تنظیم لیپوپروتئین‌های حاوی apoB توسط انسولین

مطالعات نشان داده‌اند که انسولین به طور حاد ترشح VLDL را در محیط آزمایشگاه و درون موجود زنده، هم در حیوانات و هم در انسانهای ناشتا مهار می‌کند (۱۲). در رت‌هایی که بطور نسبی کبدبرداری شده بودند، ترشح آپولیپروتئین B (apoB) پاسخ‌دهی بیشتری به اثر انسولین داشت (۱۳). همچنین مطالعات در رت‌هایی که به آنها گلوکز تزریق شده بود، اثر سرکوبگر انسولین بر ترشح تری‌گلیسرید VLDL و apoB را تأیید کرد (۱۴). مطالعات در آزمایشگاه ما با استفاده از سیستم فاقد سلول نشان داده که انسولین می‌تواند باعث کاهش RNA پیامبر (mRNA) مربوط به apoB شود (۱۵).

در مقابل، به نظر می‌رسد که افرادی که به طور مزمن دارای افزایش غلظت انسولین هستند به آثار مهار کنندگی انسولین بر ترشح VLDL مقاوم باشند (۱۶). هنگام تغذیه با فروکتوز در یک مدل رت دچار دیابت خفیف، افزایش غلظتهای پلاسمایی اسیدهای چرب آزاد (FFA)^۳ و تری‌گلیسریدها و نیز اختلال در پاکسازی VLDL نشان داده شد (۱۷، ۱۸). در انسانهای دیابتی دچار چاقی نیز همین حالت دیده شده است بهبود قابل توجهی در افراد دیابتی نوع ۲ و هیپرانسولینمیک هنگام تجویز آترواستاتین که یک مهار کننده HMG CoA^۴ با خاصیت کاهش دهنده تری‌گلیسرید است، دیده شد. طی یک دوره درمان چهل روزه کاهش معنی‌داری در کلسترول تام، کلسترول LDL و تری‌گلیسرید و apoB پلاسما دیده شد، همچنین قطر LDL افزایش یافت (۱۹). این نتایج مطرح کننده آنند که درمان با آترواستاتین ممکن است برای بهبود وضعیت

¹ Low density lipoprotein

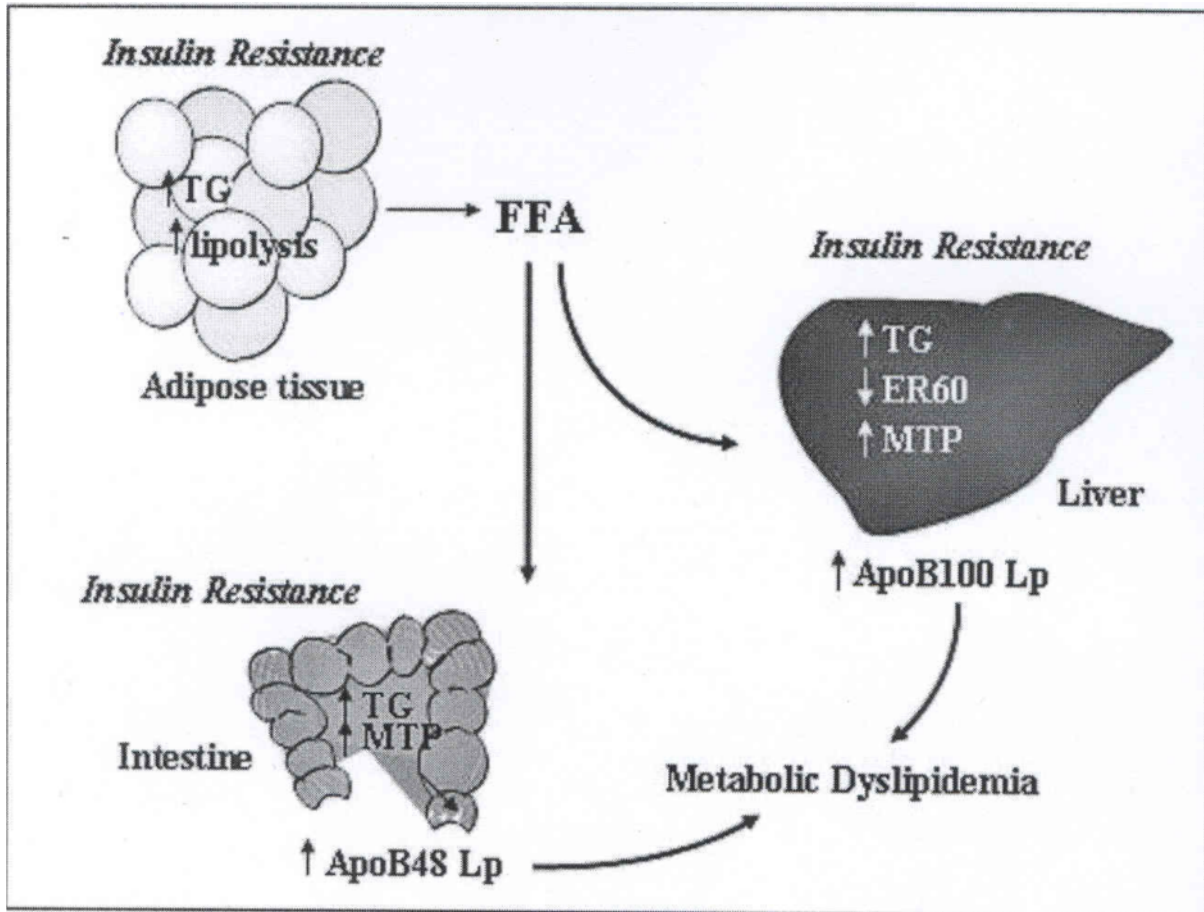
² High density lipoprotein

³ Free fatty acids

⁴ 3-hydroxy -3-methylglutaryl coenzyme A

FFA پلاسما افزایش می‌یابد که این نشان دهنده افزایش جریان FFA به سوی کبد است (۳۸). از آنجایی که به خوبی اثبات شده است که تری‌گلیسرید بعضی اوقات از تخریب apoB جلوگیری می‌کند (۳۹)، نقش استرکلستریل در ترشح apoB مورد بحث است (۴۰ - ۴۱). این باور وجود دارد که استرکلستریل یک سوبسترای مهم

apoB براساس لیپیدها قابل ترشح است همانگونه که افزایش جریان FFA به کبد در مقاومت به انسولین چنین اثری دارد. این احتمال وجود دارد که در شرایط مقاومت به انسولین همه سیستمهای هپاتوسیتی به FFA برون‌زاد به صورت افزایش VLDL پاسخ دهند. مطالعات در الگوهای مقاومت به انسولین که با فروکتوز تغذیه شده‌اند نشان داده است که تولید VLDL توسط کبد همراه با افزایش غلظتهای



شکل ۱: مقاومت به انسولین در بافت چربی، کبد و روده که دیس لیپیدمی متابولیک را پیش می‌برد.

مقاومت به انسولین جذب اسیدهای چرب آزاد (FFA) را کاهش و تجزیه لیپید را در سلولهای چربی افزایش می‌دهد که نتیجه آن افزایش جریان FFA به بافت‌های محیطی که شامل کبد و روده است. افزایش فراهمی (availability) لیپیدهای مرکزی به دلیل جریان بیشتر FFA که همراه با مقاومت به انسولین در روده و کبد نمود می‌کند، تولید بیش از حد لیپوپروتئینهای دارای apoB روده‌ای و کبدی را پیش می‌برد که این مسئله باعث دیس لیپیدمی متابولیک بعد از غذا و ناشتا می‌شود.

می‌باشد و نقش مهمی در جلوگیری از تخریب apoB جدید ساخته شده، بازی می‌کند (۴۲ - ۴۴). مطالعات در محیط

برای پروتئین انتقال میکروزمی تری‌گلیسرید (MTP)^۱

انسولین برای تنظیم مستقیم بروز ژن apoB هنوز مشخص نیست. بنابراین افزایش تولید تری گلیسرید VLDL در مقاومت به انسولین، به طور مستقیم یا غیرمستقیم به کاهش حساسیت به آثار مهاری انسولین بر ترشح VLDL برمی گردد. تماس دادن هپاتوسیت های موش با مهارکننده های متعدد نشان داده است که میانجی گری انسولین در مهار کردن ترشح VLDL ممکن است به PI-3 kinase - مربوط باشد. افزایش معنی دار در فعالیت PI-3 kinase توسط انسولین، در بخش زیرسلولی مشابهی که دارای apoB است، نیز مشاهده شده است (۶۱). این مطرح کننده آن است که شاید انسولین موجب جایگیری و فعال شدن PI-3 kinase - درون بخشی از سلول که دارای apoB است، می شود. پژوهش های فعلی در بسیاری از آزمایشگاهها بر درک وقایع درون سلولی که مقاومت به انسولین را با تولید بیش از حد VLDL کبدی ربط می دهند، متمرکز شده است.

۱-۳- مسیر پیغام رسانی انسولین در کبد و اختلال در آن در وضعیت مقاومت به انسولین

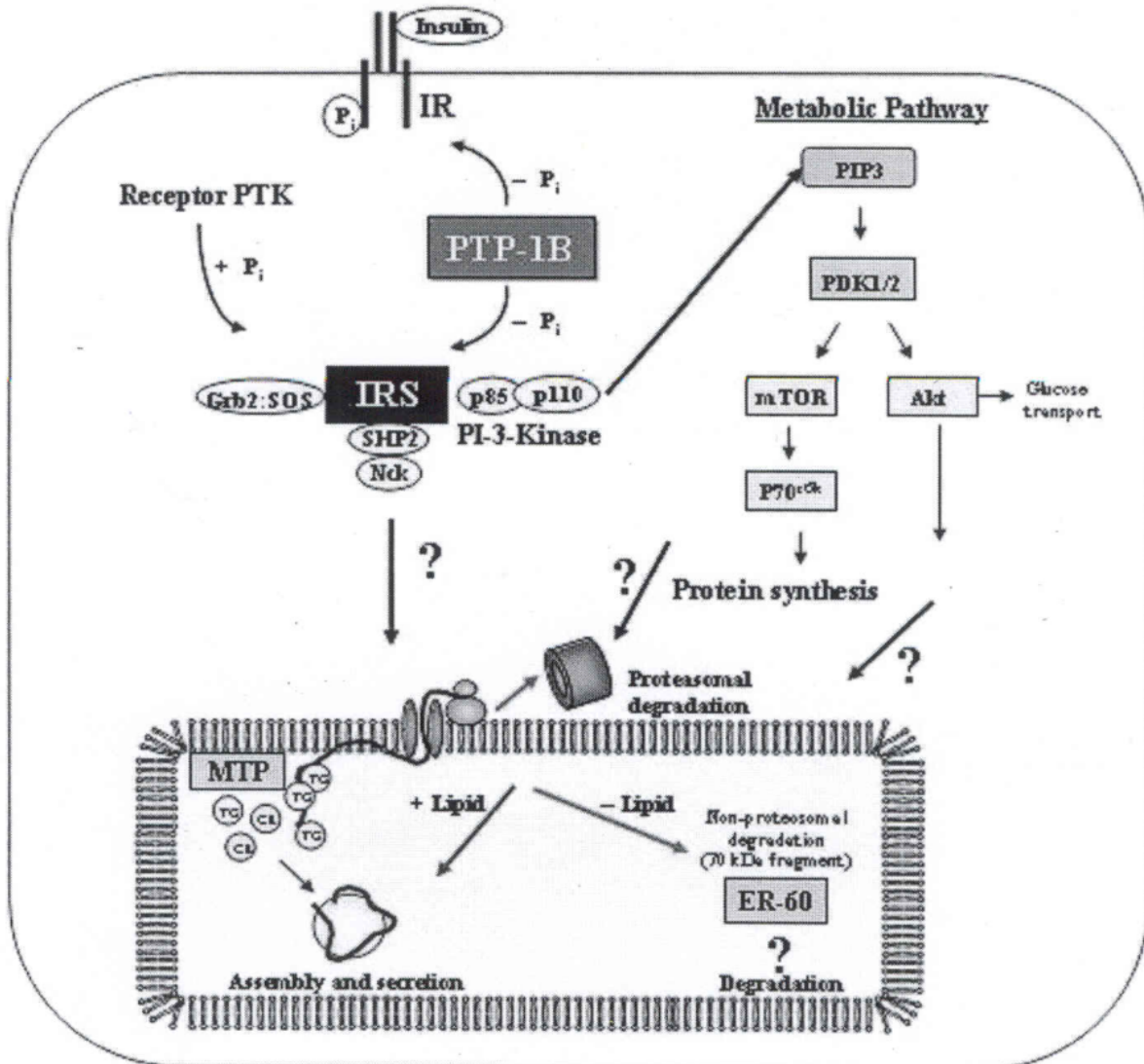
در وضعیت های نرمال، انسولین به گیرنده سطحی سلول وصل می شود و آبشاری (cascade) از وقایع به وسیله گیرنده اتوفسفوریلاسیون و فعالیت گیرنده تیروزین کیناز آغاز می شود (شکل ۲) (۶۲، ۶۳). این به نوبه خود فسفوریلاسیون تیروزین پروتئین های تنظیم کننده مثل اعضای خانواده سوپسترای گیرنده انسولین (IRS) شامل IRS-1/2/3/4 و Shc را باعث می شود (۶۴ - ۶۸). احتمالاً پیغام رسانی (signaling) انسولین با فعالیت فسفوتیروزیل - پروتئین فسفاتاز (PTPases)، از طریق دفسفوریلاسیون گیرنده انسولین IRS-1، IRS2 و SHC تنظیم می شود که این، عملکرد انسولین را در سطح پس از گیرنده تنظیم می نماید (۶۹). عملکرد IRS-1 و IRS-2 به عنوان پروتئین های آداپتور برای زنجیره همولوگ دوم Src domain-(SH2) که حاوی پروتئین های پیغام رسان از جمله کمپلکس SOS - 2 - Grb, SHP2, Nck، و نیز زیر واحد

آزمایشگاه نشان داده است که مهارکننده های ACAT^۲ ترشح apoB^{۱۰۰} را در هپاتوسیت های اولیه خرگوش (۴۵) و در هپاتوسیت های اولیه موش (۴۶ - ۴۷) و سلول های HepG2 (۴۰، ۴۸، ۵۰)، کاهش می دهد. مطالعات زیادی در بدن موجود زنده، در کوچکچه های مینیاتوری (۵۰، ۵۳)، خرگوشها (۵۴، ۵۵)، رت ها (۵۵)، هامستر (۴۵، ۵۵) و میمونها (۵۵، ۵۶)، این مشاهدات در محیط آزمایشگاه را ثابت کرده است. در مقایسه، مطالعات علیه هر گونه نقش تنظیمی برای استرکلستریل در ترشح apoB دلالت دارند (۴۱). مطالعات اخیر نشان داده است که Citrus flavinoids باعث کاهش در ACAT2 و MTP می شوند که با کاهش چشمگیری در ترشح لیپوپروتئین های دارای apoB همراه است (۵۷). مطالعات در آزمایشگاه خودمان که از مهار کننده جدید ACAT به نام آواسیمیب (avasimibe) یا CI-1011 استفاده شد، افزایش پایداری apoB در حضور مهار کننده که با آزمایش های pulse-chase و نیز سنجش حساسیت تریپسین اندازه گیری شده، را نیز نشان داد (۴۹). به هر حال، لیپیدسازی بد، در حضور این مهار کننده مطرح کننده آن است که شاید اثر مهاری این ماده از راه مکانیسم جدیدی هنوز شناخته شده نیست، اعمال می گردد.

در درون شبکه آندوپلاسمیک (ER)^۳، ساخت لیپوپروتئینی که برای ترشح در نظر گرفته شده اند، در ابتدا به انتقال لیپید که با MTP کاتالیز می شود، وابسته است و در طول مسیر ترشحاتی برای اضافه شدن به چربی خشتی، مستقل از MTP ادغام می شود (۵۸). اخیراً نشان داده شده با استفاده از یک مهار کننده MTP (BMS - 197636 - 01)، یک مهار کننده سنتز TG و MTP به نام (CP- 10447)، و نیز مهار کننده سنتز TG (Triacsin c) که اضافه شدن دیررس لیپید خشتی به لیپوپروتئین های نوزاد در درون مجرای ER مستقل از فعالیت MTP و دسترسی به آن برای TG تازه ساخته شده، می باشد (۵۹). جالب آنکه، بروز MTP در هپاتوسیت های موش که به وسیله انسولین تنظیم شده است، مطرح کننده یک مکانیسم اضافی برای تنظیم apoB به وسیله انسولین می باشد (۶۰).

به وضوح درمان با انسولین وضعیت لیپوپروتئین افراد دیابتی را آشکارا بهبود می بخشد، هر چند که توانایی

تنظیمی لیپید کیناز موسوم به PI-3-kinase می‌شود، ساخت فسفولیپیدهای 3' مانند P3-PI-3,4,5 (PIP3) به فعال شدن PI3-kinase وابسته است. اتصال IRS به p85، که زیرواحد تنظیمی PI-3-kinase می‌باشد، مسیر PI-



شکل ۲- روابط احتمالی بین پیغام‌رسانی انسولین کبدی و ترشح VLDL-apoB در وضعیت‌های مقاومت به انسولین.

انسولین از دو مسیر عمده پیغام‌رسانی، موجب انتقال پیغام می‌شود:

میتوژنیک: مسیر با واسطه MAP-kinase و مسیر متابولیک با واسطه PI-3-kinase. انسولین به طور حاد ترشح apoB را کاهش می‌دهد، اگر چه در وضعیت مقاومت به انسولین حساسیت به اثر مهارى انسولین بر apoB کاهش می‌یابد. افزایش بروز PTP-IB، یک تنظیم کننده منفی مهم پیغام‌رسانی انسولین، ممکن است یک عامل آغاز کننده کلیدی در القای مقاومت به انسولین در کبد و در نتیجه افزایش تولیدو پایداری apoB باشد. با این حال تحریک ترشح VLDL-apoB نیازمند فراهمی زیاد لیپیدهای مرکز کمپلکس لیپوپروتئینی است که این نیاز از طریق جریان زیاد اسیدهای چرب آزاد که معمولاً در وضعیت‌های مقاومت به انسولین دیده می‌شود، تأمین می‌گردد. کاهش بروز ER60 که پروتئاز احتمالاً درگیر در تجزیه داخل لومنی apoB است، ممکن است یک عامل مهم دیگر در افزایش پایداری apoB باشد.

نوع مقاومت به انسولین می‌شود (۱۰۰). الشبلی (Elchebly) و همکاران موشهای فاقد ژن PTP-1B ایجاد کردند که نسبت به فسفوریلاسیون تیروزین IR و IRS-1 ناشی از انسولین حساسیت افزایش یافته داشتند و به چاقی مقاوم بودند. هم در مطالعات transfection و هم در حیوانات transgenic به خوبی نشان داده شده است که PTP-B1 کیناز، گیرنده لپتین همراه با Jake2 را دفسفوریلیزه می‌کند (۱۰۲-۱۰۴). در موشهای با نقص PTP-B1، افزایش پاسخ به لپتین موجب از دست دادن وزن می‌شود. مطالعات در آزمایشگاه خود ما، افزایش معنی دار میزان و فعالیت PTP-B1 و کاهش همزمان فسفوریلاسیون PI-3-kinase و PKB/Akt را در یک مدل هامستر با مقاومت به انسولین که با فروکتوز آمین تغذیه می‌شد، نشان داده است (۱۰۵). جالب آنکه افزایش مشخص و معنی دار در میزان پروتئین PTP-B1 در هیپوتوسیت‌های اولیه، بعد از مدت دو روز درمان انسولینی، دیده شده است. این مسئله که با کاهش در میزان گیرنده انسولین و فسفوریلاسیون همراه است امکان وجود ارتباطی بین آسیب پیغام رسانی داخل سلولی و تولید بیش از حد لیپوپروتئین‌های دارای apo-B را پیشنهاد می‌کند.

۱-۴- مقاومت به انسولین در مدل‌های حیوانی

در مدل‌های حیوانی، مقاومت به انسولین ممکن است توسط تغییرات ژنتیکی، تغییرات رژیم غذایی، تجویز دارو، یا اعمال جراحی القاء شود. (۱۰۶-۱۰۹). تغییرات ژنتیکی و القای رژیم غذایی در نمونه‌های حیوانی، در آینده دانسته‌های ما را به طور ارزشمندی در مورد مکانیسم‌هایی که باعث مقاومت به انسولین و دیس لیپیدی ناشی از آن می‌شود ارتقا می‌دهند. همچنین این مدل‌های حیوانی، همیشه چاقی، دیس لیپیدی و پرفشاری خون آشکار را نشان می‌دهند. نمونه‌های کلاسیک حیوانی که قبلاً به کار برده می‌شد، شامل موش ob/ob، موش db/db، رت Zuckerfa/fa (fatty) و رت ZDF/Drtfa (diabetic/fatty) می‌شود. در این مدل‌های حیوانی چونده ممکن است، مقاومت به انسولین متوسط تا شدید یا دیابت، چاقی، افزایش غلظت لیپید یا لیپوپروتئین‌های پلاسما دیده شود.

PKB/Akt - kinase - 3 را، که برای فعالیت انسولین در انتقال گلوکز و ساخت گلیکوژن لازم است، فعال می‌کند (۷۵، ۷۴، ۶۵).

تصور می‌شود که مقاومت به انسولین بیشتر نتیجه نقص در مسیر پیغام‌رسانی پس از گیرنده انسولین، باشد. در میان افراد چاق و دیابتی نوع ۲، یک کاهش قابل ملاحظه در IRS-1 که با فسفوریلاسیون تیروزین ارتباط دارد و یک کاهش در فعالیت PI3-kinase در ماهیچه اسکلتی و سلولهای چربی و بافت‌هایی که غالباً به وسیله انسولین هدف قرار می‌گیرند، وجود دارد (۷۶ - ۷۹). در انسانهای چاق با هیپرانسولینمی، میزان بروز و فعالیت گیرنده‌های انسولین و نیز فعالیت تیروزین کیناز در ماهیچه اسکلتی (۸۰)، و سلولهای چربی (۸۱) کاهش می‌یابد. بیماران دیابتی نوع ۲ کاهش پیغام‌رسانی انسولین را در ماهیچه اسکلتی و کبد، نشان می‌دهند (۸۰). در افراد لاغر دچار دیابت نوع ۲ نیز فعالیت تحریک شده PI-3-kinase به وسیله انسولین کاهش یافته است. یافته‌های مشابه، در تعداد زیادی از نمونه‌های چاقی ژنتیکی (۸۲، ۸۶) و نمونه‌های چاقی القاء شده در جوندگان (۸۷، ۸۸)، گزارش شده است. مطالعاتی که شامل تخریب هدفدار گیرنده انسولینی، IRS-1 یا IRS-2 می‌باشد (۸۹، ۹۴)، پیشنهاد می‌کند که عدم حساسیت به آثار انسولین در یک مجموعه از بافتها که شامل ماهیچه، کبد، بافت چربی و سلولهای پانکراس می‌شود، ممکن است منجر به مقاومت انسولین و دیابت شود (۷۵).

تیروزین فسفاتاز 1B پروتئین (PTP-1B) یکی از اعضای خانواده PTPase می‌باشد که در بافت‌های حساس به انسولین بروز می‌کند و به نظر می‌رسد یکی از کاندیداهای مهم دخیل در پیغام‌رسانی انسولین باشد (۹۵). در مطالعاتی که برای توضیح بیشترین مسئله انجام شده، دیده شده است که PTP-1B در محیط آزمایشگاه گیرنده انسولین را دفسفوریلیزه می‌کند (۹۶-۹۷)، و نیز موجب تنظیم کاهشی (down regulation) IRS-1 و فعالیت PI-3-kinase که توسط انسولین فعال می‌شود، می‌گردد (۹۸). افزایش میزان PTP-1B و فعالیت آن با مقاومت به انسولین که توسط کربوهیدرات ایجاد می‌شود، همراهی دارد (۹۹) و طبیعی شدن میزان PTP-1B و فعالیت آن سبب برگشت (بهبود) این

(turnover) تری گلیسرید VLDL را طبیعی کرده است که این مسأله وجود یک ارتباط مستقیم بین فراهمی انسولین و تنظیم VLDL را مطرح می‌سازد (۱۱۴).

یک نوع موش ترانس ژنیک که گیرنده آدنوزین A1 در بافت چربی را بیش از حد بروز می‌دهد، به وجود آمده است (۱۱۵). این گیرنده در محیط آزمایشگاه در متابولیسم انباشت درون سلولی چربی، متابولیسم و تنظیم گلوکز پلازما دخالت داشته است (۱۱۶-۱۱۸). جالب آنکه، اگرچه حیوانات شاهد و حیوانات ترانس ژنیک دارای اندازه و ترکیب بدنی مشابه بودند، حیوانات ترانس ژنیک FFA پلاسمای پایین تری داشتند و طی آزمونهای خوراکی تحمل گلوکز، دچار مقاومت به انسولین نشدند.

اخیراً در آزمایشگاه Ginsberg و همکاران یک مدل برای مطالعه مستقیم تولید بیش از حد apoB همراه با مقاومت به انسولین ایجاد شده است. این مدل، ApoB/BATless نامیده شد که از آمیزش یک موش با apoB ترانس ژنیک انسانی با یک موش فاقد بافت چربی قهوه‌ای که مقاومت به انسولین داشت به دست آمد (۱۱۹). حیوان حاصل از این آمیزش هنگامی که رژیم پرچربی دریافت کرد دچار چاقی، هیپرتری گلیسریدمی، هیپرکلسترولمی و هیپرانسولینمی شد. اگرچه افزایش در apoB در موشهای apoB/BATless دیده شد، غلظت‌های mRNA مربوط به MTP و apoB در این موشها و موشهای شاهد که فقط ژن تغییر یافته apoB انسانی را بروز می‌دادند، مشابه بود که این مسأله مطرح کننده آن است که تنظیم تشکیل و ترشح VLDL در سطح پس از ترجمه (posttranslationally) صورت می‌گیرد. مطالعه بیشتر این حیوانات باید به درک چگونگی مشارکت این مکانیسم‌های پیغام‌رسانی در تنظیم لیپوپروتئین‌ها کمک کند.

یک نگرانی مهم هنگام استفاده از مدل‌های جوندگان، تفاوت وضعیت لیپوپروتئین‌های آنها نسبت به انسان است. چراکه انسانها عمدتاً VLDL و LDL تولید می‌کنند اما عمده توزیع لیپوپروتئین‌ها در جوندگان مربوط به HDL است. الگوهای متعددی با توجه به این موضوع ایجاد شده‌اند. رت خاکی (*psammomys obesus*) که یک موش صحرايي منطقه بیابانی در شرق مدیترانه و شمال آفریقا است، وقتی به

در حالی که تخریب تمام گیرنده های انسولین بدن باعث مرگ نوزاد در رت‌های transgenic می‌شود (۹۲)، مطالعات موفقی با استفاده از ایجاد اختلال در گیرنده‌های انسولین در برخی بافتهای هدف انجام شده‌اند. مطالعات با موشهایی که حاوی ژن غالب ترانس ژنیک فقدان گیرنده انسولین در بافتهای عضله و چربی بودند نشان دهنده کاهش فسفریلاسیون گیرنده انسولین، کاهش پیغام‌رسانی گیرنده انسولین و اختلال عملکرد انسولین در این بافتها بوده است (۱۱۰). با وجود این این موشها دچار مقاومت به انسولین یا هیپرگلیسمی مزمن نشدند اما موشهای ترانس ژنیک فاقد گیرنده‌های انسولین در کبد، مقاومت شدید به انسولین و عدم تحمل گلوکز را در سن پایین بروز دادند (۱۱۱). تعجب آور آنکه، وقتی این حیوانات بالغ شدند، هیپرگلیسمی ناشتا آنها به وضعیت طبیعی (غلظت گلوکز طبیعی) بازگشت. با در کنار هم قرار دادن این مشاهدات، به نظر می‌رسد که وجود نقص در فعالیت انسولین درون یک بافت مثل کبد ممکن است برای پیدایش مقاومت به انسولین ضروری باشد اما اختلالاتی که به تنهایی در کبد هستند، برای ایجاد هیپرگلیسمی ناشتای مزمن کافی نیستند. به علاوه، نقایصی که در مولکولهایی مثل لپتین است، که ظاهراً بطور مستقیم به پیغام‌رسانی انسولین یا متابولیسم لیپوپروتئین ربط ندارد، مطرح کننده آن است که مکانیسم‌های عدم تنظیم لیپیدها ممکن است خیلی پیچیده و شامل مسیرهای متابولیک گوناگون از بافتهای مختلف باشند. این مکانیسم‌ها ممکن است شامل بافتهایی مثل ماهیچه، کبد و بافت چربی و نیز بافتهای کمتر شناخته شده مثل مغز باشد.

استرپتوزوتوسین (STZ) به طور موفقیت‌آمیز در موشها برای القای کمبود انسولین، مقاومت به انسولین و کاهش غلظت لپتین پلازما از طریق تخریب سلولهای بتای پانکراس استفاده شده است (۱۱۲). این حیوانات همچنین افزایش غلظت اسیدهای چرب آزاد پلازما و TG پلازما نیز پیدا می‌کنند. پاکسازی (clearance) گلوکز پلازما توسط بافت چربی در حیوانات مواجهه داده شده با STZ که با چربی تغذیه می‌شدند نسبت به حیوانات شاهد، مختل بوده است (۱۱۳). پیوند جزایر پانکراس جنینی گلوکز خون، تری گلیسرید پلازما، کلسترول و میزان واگردش

به طور کلی بهبود می‌یابد. این مسئله ممکن است ناشی از افزایش پایداری و فراهمی apoB درون سلولی، افزایش غلظت‌های چربی‌های خنثی یا افزایش مقدار یا فعالیت MTP باشد. با اینکه پایداری apoB و MTP افزایش نشان می‌داد، جریان FFA به کبد در این مطالعه مشخص نشد. افزایش مشاهده شده در تولید VLDL ممکن است ناشی از اثر مستقیم فراهمی سوسترها باشد. علاوه بر فراهم بودن سوسترها، غلظت‌های بالای FFA ممکن است موجب القای آنزیم‌های کبدی مانند FAS^y و PPAR^α و در نتیجه برتری تشکیل لیپوپروتئین‌ها در مقابل تجزیه اکسیداتیو آنها شود. مطالعات بیشتری برای درک تعامل این عوامل در تنظیم ترشح VLDL لازم است.

پروموت‌های MTP انسان و هامستر سازمانی مشابه دارند (۱۳۰) و حاوی اجزائی تنظیمی از قبیل IRE^۱، پروتئین فعال کننده ۱، فاکتور هسته‌ای کبدی ۱ و فاکتور هسته‌ای کبدی ۴ (۱۳۰، ۱۳۱) می‌باشد. همچنین غلظت‌های mRNA مربوط به MTP در کبد هامسترها با یک رژیم غذایی پرچربی تنظیم افزایشی (upregulation) پیدا می‌کند (۱۳۲) و در پاسخ به کاهش استرول در سلول‌های HepG2 کاهش می‌یابد (۱۳۳). این تنظیم ممکن است از طریق فعال شدن پروتئین‌های متصل شونده به جزء پاسخ دهنده استرولی (SREBPs)^۱ که به جزء پاسخ دهنده استرول در بخش ۱۲۴ تا ۱۱۶ پروموت^۲ می‌پیوندند، صورت گیرد (۱۳۳). همچنین شواهدی وجود دارد که تنظیم درازمدت ترشح apoB و VLDL از طریق ایجاد تغییراتی در بروز و فعالیت MTP نیز میسر است. هیپرلیپیدی در مدل‌های حیوانی دیابت نوع ۲ با چاقی احشایی مانند رت چاق Otsuka Long-Evans Toskushima نیز با افزایش mRNA مربوط به MTP کبد همراه است.

۱-۶- ارتباط بین تغییرات در پیغام‌رسانی

انسولین در کبد و ترشح VLDL در

مدل هامستر تغذیه شده با فروکتوز

تغییرات در مسیر پیغام‌رسانی انسولین با سرکوب شدید ER-60 که با افزایش تولید و ترشح apoB همراه است، همزمان می‌باشد. ما شواهدی بدست آوردیم که همبستگی قوی‌ای را بین مسیر پیغام‌رسانی انسولین و تنظیم ترشح

جای رژیم غذایی معمول خود که گیاهان آبدار است، از غذای استاندارد جوندگان تغذیه شود، خود به خود چاق می‌شود و مقاومت به انسولین پیدا می‌کند (۱۰۶-۱۲۰).

اخیراً نشان داده شده است که ممکن است افزایش اندک مقادیر پروتئین‌کیناز C در عضلات اسکلتی به پیدایش مقاومت انسولینی که در این حیوانات دیده می‌شود کمک کند (۱۲۱). گزارش‌های مربوط به مقادیر افزایش یافته لپتین و مقاومت احتمالی به لپتین در حیوانات چاق و دیابتی مطرح کننده آن است که این عامل نیز ممکن است در پیدایش چاقی نقش داشته باشد. اخیراً عامل جدیدی به نام بیکون (beacon) شناسایی شده است که در مغز حیوانات چاق و حیوانات شاهد به طور متفاوتی بروز می‌کند (۱۲۲). یک مطالعه اخیر برای بررسی توزیع چربی در این حیوانات نشان داد که افزایش قابل توجهی در VLDL و LDL حیواناتی که هیپرانسولینمی و یا هیپرانسولینمی همراه با هیپرگلیسمی داشتند وجود دارد (۱۲۳).

۱-۵- مدل مقاومت به انسولین به صورت هامستر

تغذیه شده با فروکتوز

در سال‌های اخیر از هامستر طلایی سوریه‌ای به طور روزافزونی برای مطالعه متابولیسم لیپیدها در کبد استفاده می‌شود زیرا متابولیسم لیپوپروتئینها در این حیوان بسیار شبیه انسان است (۱۲۴-۱۲۷). آزمایشگاه ما نیز مدل حیوانی از مقاومت به انسولین با استفاده از تغذیه هامستر طلایی سوریه‌ای با فروکتوز بوجود آورده است (۳۸).

هامسترها در پاسخ به افزایش مختصری در کلسترول و چربی‌های اشباع خوراکی خود، دچار هیپرلیپیدی و آترواسکلروز می‌شوند (۱۲۸، ۱۲۹) و می‌توان با تغذیه فروکتوز موجب چاقی، هیپرتری‌گلیسریدی و مقاومت به انسولین در آنها شد (۳۸). تغذیه با فروکتوز به مدت دو هفته افزایش قابل توجهی در تری‌گلیسرید، کلسترول و اسیدهای چرب آزاد پلاسما ایجاد کرد و در تمام بدن حالت مقاومت به انسولین پدید آورد. القای مقاومت به انسولین با افزایش قابل توجه تولید apoB و تری‌گلیسرید VLDL در کبد موجود زنده همراه بود. این داده‌ها مطرح کننده آنند که کارایی تشکیل VLDL در حیوانات تغذیه شده با فروکتوز

تیروزین گیرنده انسولین، IRS-1 و IRS-2 را بهبود داد و کاهش همزمان در مقدار IRS-1 و IRS-2 ایجاد کرد. همچنین درمان با روزیگلیتازن مقادیر PTP-1B که در ابتدا در اثر تغذیه با فروکتوز افزایش یافته بودند را کاهش داد. در مقدار MTP که در آغاز به علت تغذیه با فروکتوز افزایش یافته بود نیز کاهش پدید آمد. این مشاهدات مطرح کننده آنند که طبیعی شدن متابولیسم انسولین و گلوکز ممکن است مکانیسم‌های متعددی که apoB را در وضعیت مقاومت به انسولین پایدار می‌کند، تخفیف دهد.

۱-۸- ارتباط احتمالی بین تغییرات در پروتئازهای رتیکولوم آندوپلاسمیک در وضعیت مقاومت به انسولین و تولید بیش

از حد VLDL در کبد

شواهد قوی بطور روزافزون بدست می‌آید که تجزیه apoB علاوه بر مسیر ترشحی، درون رتیکولوم آندوپلاسمیک نیز صورت می‌گیرد. ما با استفاده از یک سیستم سلولی نفوذپذیر نشان دادیم که یک مسیر تجزیه اختصاصی غیر پروتئازومی برای تجزیه apoB و در نتیجه تولید یک جزء ۷۰ کیلودالتونی وجود دارد (۱۳۷، ۱۳۸). اطلاعات به دست آمده از دیگر آزمایشگاهها نیز حاکی از مشارکت راههای پروتئولیتیک متعدد در تجزیه apoB است در نتیجه یک رویکرد آنالیز پروتئومی ۹۹ پروتئین جدید و منحصر به فرد از اجزاء مختلف سلول که احتمالاً به apoB می‌پیوندند، به دست آمد (۱۳۹). اخیراً گیلن دانیل و همکارانش نشان داده‌اند که بروز اشکال بازترکیب (recombinant) گیرنده LDL که درون رتیکولوم آندوپلاسمیک مانده بودند موجب تجزیه apoB در این قسمت از سلول شدند (۱۴۰). در آزمایشگاه مانیز نشان داده شد، apoB سلولی و لیپوپروتئین‌های حاوی apoB در لومن رتیکولوم آندوپلاسمیک با ER-60 که یک سیستمین پروتئاز رتیکولوم آندوپلاسمیک در سلولهای HepG2 است ارتباط دارد. قبلاً براساس پیوند متقابل و مستقیم ER-60 و apoB در سلولهای HepG2 نشان داده بودیم که ER-60 با apoB ارتباط دارد (۱۴۱). بروز بیش از حد ER-60 با استفاده از

VLDL نشان می‌دهد. اختلال در پیغام‌رسانی انسولین در کبد و مقاومت به انسولین از جمله کاهش فسفریلاسیون تیروزین گیرنده انسولین، IRS-1، IRS-2 و Akt، فعالیت و مقدار پروتئین PTP-1B را افزایش داد و فعالیت PI-3-kinase همراه با پروتئین‌های IRS را سرکوب کرد (۱۰۵). در مدل هامستر تغذیه شده با فروکتوز مشاهده کردیم که تولید بیش از حد VLDL با کاهش قابل توجهی در مقدار MTP و مقدار و فسفریلاسیون IR، IRS-1 و IRS-2 همراه است. درمان هامسترهای تغذیه شده با فروکتوز با روزیگلیتازون که یک حساس کننده به انسولین است، این عوامل درون‌سلولی و لیپوپروتئین‌های پلاسما را در حدود سطوح کنترل باز گرداند (۱۳۵).

جالب آن که تماس با فروکتوز موجب افزایش شدید PTP-1B می‌شود. درحالی‌که میزان PTP-1B هنگام درمان با روزیگلیتازون به کمتر از غلظت پایه کاهش یافته بود. فعالیت PTP-1B موجب کاهش پیغام‌رسانی انسولین می‌شود و حذف PTP-1B سبب افزایش حساسیت به انسولین می‌شود (۱۰۱). به علاوه یک نوکلئوتید واحد پلی‌مورفسم ژن PTP-1B از پیدایش دیابت نوع ۲ جلوگیری می‌کند (۱۳۶). اینکه آیا اثر مشاهده شده در مدل ما ناشی از یک اثر مستقیم PTP-1B بر بافتهای کبد است یا به علت یک اثر غیر مستقیم بر بافتهای محیطی می‌باشد هنوز مشخص نیست. با این حال این مشاهدات قویاً نشان می‌دهند که PTP-1B در پیدایش مقاومت به انسولین و احتمالاً دیس‌لیپیدمی همراه با آن نقش دارد.

۱-۷- بهبود مقاومت به انسولین روند تولید بیش

از حد لیپوپروتئینها در کبد را معکوس می‌کند.

مطالعات کارپتیر و همکاران با استفاده از روزیگلیتازون که آگونیست گامای PPAR می‌باشد، نشان داده است که حساس‌سازی با انسولین می‌تواند بطور قابل توجهی ترشح VLDL در مدل هامستر تغذیه شده با فروکتوز هم در محیط زنده و هم در محیط آزمایشگاه بهبود بخشد (۱۳۵). علاوه بر طبیعی شدن غلظتهای گلوکز پلاسما در حیوانات مقاوم به انسولین، درمان با روزیگلیتازون اختلال در فسفریلاسیون

حاوی apoB48 از روده افراد دچار مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲، مقالات زیادی وجود ندارد. مطالعات اولیه نشان داده است که در وضعیت ناشتا روده می‌تواند از سوبسترهای درون‌زاد (اندوژن) ذرات شبه VLDL تولید و ترشح کند (۱۵۱، ۱۵۲). برپایه مطالعات روی رت‌ها (۱۵۲) و سگ‌ها (۱۵۳)، تخمین زده می‌شود که سهم روده از کل تولید تری‌گلیسرید بدن در حالت ناشتا بین ۱۰ - ۴۰٪ کل تری‌گلیسرید پلاسما باشد. به نظر می‌رسد که روده میزان پایه‌ای از ترشح apoB48 را حفظ می‌کند که این میزان در روده افراد دیابتی افزایش می‌یابد (۱۴۴، ۱۴۸، ۱۵۴). در رت‌های دیابتی نیز سهم روده در بروز هیپرتری‌گلیسریدی در حالت ناشتا، به‌طور چشم‌گیری افزایش می‌یابد (۱۴۵). مطالعات در انسان‌های دچار بیماری عروق کرونر (۱۴۴)، دیابت (۱۴۲) و رت‌های دیابتی همگی نقش روده در افزایش بقایای کیلومیکرونی پلاسما را نشان داده‌اند.

در انسان‌ها کیلومیکرون‌های حاوی apoB48 منحصراً درون سلول‌های روده‌ای (انتروسیت‌ها) ساخته می‌شود و عقیده بر آن است که این تولید عمدتاً ناشی از چربی مصرفی در غذاها می‌باشد. با این حال شواهدی وجود دارد که لیپیدها و FFAهای پلاسما که درون بدن از نو ساخته شده‌اند می‌توانند به عنوان سوبسترهایی برای تشکیل و ترشح لیپوپروتئین‌های حاوی apoB48 عمل کنند.

آزمایش‌های انجام شده در آزمایشگاه ما با استفاده از هامسترهای تغذیه شده با فروکتوز نشان داده‌اند که تغذیه درازمدت با فروکتوز ترشح apoB48 از روده حیوانات ناشتا را تحریک می‌کند (۱۵۵) که این با یک افزایش همزمان در پایداری apoB48 همراه بوده است. این تولید بیش از حد apoB48 همچنین با افزایش تولید لیپیدها از روده به شکل کلسترول آزاد، استر کلسترول و تری‌گلیسرید و نیز افزایش مقدار و فعالیت MTP همراه بود. این یافته‌ها مطرح کننده آنند که در حیوانات مقاوم به انسولین یا دیابتی، ممکن است در حالت ناشتا مکانیسمی موجب افزایش ترشح روده‌ای لیپوپروتئین‌ها شود. تغذیه درازمدت با فروکتوز ممکن است این سطح پایه از ترشح لیپوپروتئین‌ها را از طریق افزایش تولید از نو (de novo) لیپیدها و فراهمی MTP بالا ببرد. چنین اثری در تغذیه کوتاه مدت (دو روزه)

آدنوویروسها سبب کاهش ترشح apoB شد که این وضعیت تحت تأثیر مهارکننده پروتازومی قرار نگرفت (مطالعات منتشر نشده). یک مشاهده مهم در مدل هامستر مقاوم به انسولین تغذیه شده با فروکتوز، بروز کمتر ER-60 توسط کبد هامسترهای تغذیه شده با فروکتوز در مقایسه با هامسترهای شاهد دریافت کننده تغذیه استاندارد بود. جالب آن که درمان هامسترهای تغذیه شده با فروکتوز با روزیگلیتازون سبب طبیعی شدن پروتئین ER-60 در کبد می‌شود. این مطرح کننده آن است که غلظت‌های پروتئین‌های ER-60 در درازمدت به پیغام‌رسانی انسولین در کبد پاسخ می‌دهند. ما پروموتور 5' ژن ER-60 را بررسی کردیم و متوجه شدیم که حاوی نقش‌مایه (motif) های SRE، JREs، SRE3 و NF-Y است. که ممکن است در تنظیم ER-60 به وسیله انسولین و/ یا استرول نقش داشته باشند. بنابراین تنظیم کاهش (down regulation) پروتئاز ER-60 ممکن است به افزایش پایداری apoB در کبد هامسترهای تغذیه شده با فروکتوز کمک کند و در نتیجه سبب تولید و ترشح بیشتر VLDL بشود (شکل ۲).

۹-۱- نقش لیپوپروتئین‌های روده‌ای در دیس لیپیدی متابولیک

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به مقاومت انسولینی و دیابت نوع ۲ پس از خوردن غذا لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید افزایش می‌یابد (۱۴۲-۱۴۶). در وضعیت ناشتا، در افراد مقاوم به انسولین افزایش لیپوپروتئین‌های باقیمانده مانند بقایای VLDL‌های بزرگ و کیلومیکرون‌ها مشاهده شده است. پس از غذا همبستگی قوی‌ای بین غلظت تری‌گلیسریدها و انسولین پلاسما و پاسخ تری‌گلیسریدی به یک غذای پرچربی وجود دارد. این رابطه در مورد غلظت‌های پس از غذای VLDL‌های بزرگ و بقایای کیلومیکرون‌ها نیز دیده می‌شود (۱۴۷، ۱۴۸). در حال حاضر مشخص نیست که آیا انباشت این لیپوپروتئین‌های باقیمانده آتروژنیک در نتیجه افزایش ترشح روده‌ای کیلومیکرون‌های حاوی apoB48 روی می‌دهد یا در اثر کاهش پاکسازی آنها از گردش خون یا هر دوی این مکانیسم‌ها (۱۴۹). در مورد بیوزن و ترشح لیپوپروتئین‌های

جدید از این عقیده که تولید بیش از حد VLDL در کبد نیازمند تعامل بین افزایش فراهمی سوبسترای لیپیدی و مقاومت به انسولین در کبد است، حمایت می‌کنند. افزایش جریان اسیدهای چرب به سمت کبد که در وضعیت‌های مقاومت به انسولین دیده می‌شود برای افزایش فراهمی درون سلولی سوبستراها به منظور تقویت تشکیل و ترشح لیپوپروتئین‌های حاوی apoB در کبد، ضروری است. به نظر می‌آید که این مسأله افزایش تولید VLDL در کبد حساس به انسولین را توجیه نمی‌کند. پیدایش مقاومت به انسولین در کبد احتمالاً سبب افزایش تولید درون سلولی و پایداری apoB می‌شود که این مسأله همراه با بالا بودن میزان فراهمی لیپیدهای مرکزی، به تحریک تولید و ترشح VLDL کمک می‌کند. سهم ترشح لیپوپروتئین‌های روده‌ای در لیپیدهای پلاسما نیز باید در نظر گرفته شود زیرا یافته‌های اخیر مطرح کننده آنند که لیپوپروتئین‌های روده‌ای که بیش از حد ترشح می‌شوند ممکن است نقش قابل توجهی در دیس لیپیدمی حالت ناشتایی و پس از غذا در حالت‌های مقاومت به انسولین داشته باشند. مطالعات اخیر تعدادی مولکول کلیدی را شناسایی کرده‌اند که ممکن است نقش‌های مهمی در پیدایش مقاومت به انسولین (به طور مثال PTP-1B) و تولید بیش از حد لیپوپروتئین‌ها از کبد و روده (به طور مثال MTP, ER-60) داشته باشند. در حال حاضر پژوهش‌های بیشتری در حال انجام هستند تا مسیرهای مهم ارتباط دهنده اختلال در پیغام‌رسانی انسولین با فرآیندهای مسئول تولید و ترشح لیپوپروتئین‌ها را بیشتر مشخص کنند. پیشرفتهای اخیر در مدل‌های حیوانی ترانس ژنیک و فاقد ژن (مانند موش‌های فاقد ژن BTP-1B یا هاسترهایی که با استفاده از حامل‌های آدنوویروسی، PTP-1B یا ER-60 را بیش از حد بروز می‌دهند) بدون شک درک ما از این عوامل و نقش آنها در ارتباط دادن مقاومت به انسولین با اختلالات متابولیسم لیپوپروتئین‌ها را افزایش خواهد داد.

با فروکتوز یا نگهداری (انکوباسیون) انتروسیت‌های هامستر با فروکتوز به مدت یک ساعت در محیط آزمایشگاهی مشاهده نشد. به علاوه به نظر می‌رسد که فروکتوز سوبسترای مناسبی برای لیپیدسازی از نو (de novo) در سلول‌های انتروسیت‌ها نیست زیرا مشارکت مستقیم فروکتوز در لیپوپروتئین‌های روده‌ای دیده نشد. مقایسه لیپوپروتئین‌های پلاسما در حیوانات تغذیه شده با فروکتوز نشان دهنده جایجایی قابل توجهی به سمت ترشح کیلومیکرون‌های درشت‌تر و با تراکم کمتر در حیوانات مقاوم به انسولین بود. جالب آنکه به نظر می‌رسید تولید اسیدهای چرب با خوردن فروکتوز تحریک شود. ما با خوراندن سرولینین (cerulenin) (مهارکننده سنتز اسید چرب) که تولید اسیدهای چرب و تری‌گلیسرید را مهار می‌کند (۱۵۷، ۱۵۶)، ما متوجه شدیم لیپیدسازی از نو (de novo) برای ترشح لیپوپروتئین‌های حاوی apoB48 از انتروسیت‌ها ضروری است. ممکن است یک میزان سرشتی برای تولید و ترشح لیپوپروتئین‌ها در روده وجود داشته باشد. بطور کلی این یافته‌ها مطرح کننده آنند که به دلیل افزایش لیپیدسازی از نو (de novo) و فراهمی MTP، ترشح لیپوپروتئین‌ها در روده تسهیل می‌شود. بنابراین لیپوپروتئین‌های روده‌ای که بیش از حد ترشح می‌شوند ممکن است بر میزان کل دیس لیپیدمی نقش مهمی داشته باشد. این مسأله مطرح کننده یک هدف جدید بالقوه برای درمان دیس لیپیدمی متابولیک در وضعیت مقاومت به انسولین و دیابت است.

نتیجه‌گیری و افق‌های آینده

شناخت مکانیسم‌های مولکولی درگیر در تشکیل و ترشح لیپوپروتئین‌ها در وضعیت‌های طبیعی و مقاومت به انسولین به تازگی آغاز شده است. امروزه تقریباً پذیرفته شده است که تولید بیش از حد VLDL از کبد اختلال اصلی ایجاد کننده دیس لیپیدمی متابولیک است. به نظر می‌آید که شواهد

مآخذ

1. Garg A, Helderman JH, Koffler M, Ayuso R, Rosenstock J, Raskin P. Relationship between lipoprotein levels and in vivo insulin action in normal young white men. *Metabolism* 1988; 37: 982-7.
2. Garg A. Insulin resistance in the pathogenesis of dyslipidemia. *Diabetes Care* 1996; 19: 387-9.
3. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 938-48.
4. Mykkanen L, Haffner SM, Ronnema T, Bergman R, Leino A, Laakso M. Is there a sex difference in the association of plasma insulin level and insulin sensitivity with serum lipids and lipoproteins? *Metabolism* 1994; 43: 523-8.
5. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
6. Grundy SM, Mok HY, Zech L, Steinberg D, Berman M. Transport of very low density lipoprotein triglycerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia. *Journal of Clinical Investigation* 1979; 63: 1274-83.
7. Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ, Adams PW. Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein-B kinetics in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; 31: 217-25.
8. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care* 1996; 19:390-3.
9. Reaven GM, Brand RJ, Chen YD, Mathur AK, Goldfine I. Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes* 1993; 42: 1324-32.
10. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *Journal of Clinical Investigation* 1993; 92: 141-6.
11. Taskinen MR. Insulin resistance and lipoprotein metabolism. *Current Opinion in Lipidology* 1995; 6: 53-160.
12. Sparks JD, Sparks CE. Insulin regulation of triacylglycerol-rich lipoprotein synthesis and secretion. *Biochimica et Biophysica Acta* 1994; 1215: 9-32.
13. Sparks JD, Corsetti JP, Sparks CE. Liver regrowth and apolipoprotein B secretion by rat hepatocytes following partial hepatectomy. *Metabolism* 1994; 43: 681-90.
14. Chirieac DV, Chirieac LR, Corsetti JP, Cianci J, Sparks CE, Sparks JD. Glucose-stimulated insulin secretion suppresses hepatic triglyceride-rich lipoprotein and apoB production. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 2000; 279: 1003-11.
15. Theriault A, Cheung R, Adeli K. Expression of apolipoprotein B in vitro in cell-free lysates of HepG2 cells: evidence that insulin modulates ApoB synthesis at the translational level. *Clinical Biochemistry* 1992; 25: 321-3.
16. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Steiner G. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes* 1993; 42: 833-42.
17. Sparks JD, Sparks CE. Obese Zucker (fa/fa) rats are resistant to insulin's inhibitory effect on hepatic apo B secretion. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1994; 205: 417-22.
18. Bourgeois CS, Wiggins D, Hems R, Gibbons GF. VLDL output by hepatocytes from obese Zucker rats is resistant to the inhibitory effect of insulin. *American Journal of Physiology* 1995; 269: 208-15.
19. Pontrelli L, Parris W, Adeli K, Cheung RC. Atorvastatin treatment beneficially alters the lipoprotein profile and increases low-density lipoprotein particle diameter in patients with combined dyslipidemia and impaired fasting glucose/type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 334-42.
20. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrine Reviews* 2002; 23: 201-29.
21. Adeli K, Theriault A. Insulin modulation of human apolipoprotein B mRNA translation: studies in an in vitro cell-free system from HepG2 cells. *Biochemistry and Cell Biology* 1992; 70: 1301-12.
22. Sparks CE, Sparks JD, Bolognino M, Salhanick A, Strumph PS, Amatruda JM. Insulin effects on apolipoprotein B lipoprotein synthesis and secretion by primary cultures of rat hepatocytes. *Metabolism* 1986; 35: 1128-36.
23. Sparks JD, Sparks CE. Insulin modulation of hepatic synthesis and secretion of apolipoprotein B by rat hepatocytes. *Journal of Biological Chemistry* 1990; 265: 8854-62.
24. Reaven GM, Mondon CE. Effect of in vivo plasma insulin levels on the relationship between perfusate free fatty acid concentration and triglyceride secretion by perfused rat livers. *Hormone and Metabolic Research. Hormone und Stoffwechselforschung. Hormones et metabolisme* 1984; 16: 230-2.
25. Gibbons GF, Bartlett SM, Sparks CE, Sparks JD. Extracellular fatty acids are not utilized directly for the synthesis of very-low-density lipoprotein in primary cultures of rat hepatocytes. *Biochemical Journal* 1992; 287: 749-53.
26. Bostrom K, Boren J, Wettsten M, Sjoberg A, Bondjers G, Wiklund O, Carlsson P, Olofsson SO. Studies on the assembly of apo B-100-containing lipoproteins in HepG2 cells. *Journal of Biological Chemistry* 1988; 263: 4434-42.
27. Dixon JL, Furukawa S, Ginsberg HN. Oleate stimulates secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins from Hep G2 cells by inhibiting early intracellular degradation of apolipoprotein B. *Journal of*

- Biological Chemistry* 1991; 266: 5080-6.
28. Pullinger CR, North JD, Teng BB, Rifichi VA, Ronhild de Brito AE, Scott J. The apolipoprotein B gene is constitutively expressed in HepG2 cells: regulation of secretion by oleic acid, albumin, and insulin, and measurement of the mRNA half-life. *Journal of Lipid Research* 1989; 30: 1065-77.
 29. Cartwright IJ, Higgins JA. Intracellular degradation in the regulation of secretion of apolipoprotein B-100 by rabbit hepatocytes. *Biochemical Journal* 1996; 314: 977-84.
 30. White AL, Graham DL, LeGros J, Pease RJ, Scott J. Oleate-mediated stimulation of apolipoprotein B secretion from rat hepatoma cells. A function presecretory degradation. *Journal of Biological Chemistry* 1992; 267: 15657-64.
 31. Zhang Z, Cianflone K, Sniderman AD. Role of cholesterol ester mass in regulation of secretion of ApoB100 lipoprotein particles by hamster hepatocytes and effects of statins on that relationship. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1999; 19: 743-52.
 32. Patsch W, Tamai T, Schonfeld G. Effect of fatty acids on lipid and apoprotein secretion and association in hepatocyte cultures. *Journal of Clinical Investigation* 1983; 72: 371-8.
 33. Sparks JD, Collins HL, Sabio I, Sowden M.P, Smith HC, Cianci J, Sparks CE. Effects of fatty acids on apolipoprotein B secretion by McArdle RH-7777 rat hepatoma cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 1997; 1347: 51-61.
 34. Arbeeny CM, Meyers DS, Bergquist KE, Gregg RE. Inhibition of fatty acid synthesis decreases very low density lipoprotein secretion in the hamster. *Journal of Lipid Research* 1992; 33: 843-51.
 35. Taghibiglou C, Rudy D, Van Iderstine SC, Aiton A, Cavallo D, Cheung R, Adeli K. Intracellular mechanisms regulating apoB-containing lipoprotein assembly and secretion in primary hamster hepatocytes. *Journal of Lipid Research* 2000; 41: 499-513.
 36. Lin Y, Smit MJ, Havinga R, Verkade HJ, Vonk RJ, Kuipers F. Differential effects of eicosapentaenoic acid on glycerolipid and apolipoprotein B metabolism in primary human hepatocytes compared to HepG2 cells and primary rat hepatocytes. *Biochimica et Biophysica Acta* 1995; 1256: 88-96.
 37. Liang JS, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, Sturley SL. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nature Medicine* 2001; 7: 1327-31.
 38. Taghibiglou C, Carpentier A, Van Iderstine SC, Chen B, Rudy D, Aiton A, Lewis GF, Adeli K. Mechanisms of hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular ApoB degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model. *Journal of Biological Chemistry* 2000; 275: 8416-25.
 39. Boren J, Rustaeus S, Wettsten M, Andersson M, Wiklund A, Olofsson SO. Influence of triacylglycerol biosynthesis rate on the assembly of apoB-100-containing lipoproteins in Hep G2 cells. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1993; 13: 1743-54.
 40. Avramoglu RK, Cianflone K, Sniderman AD. Role of the neutral lipid accessible pool in the regulation of secretion of apoB-100 lipoprotein particles by HepG2 cells. *Journal of Lipid Research* 1995; 36: 2513-28.
 41. Wu X, Sakata N, Lui E, Ginsberg HN. Evidence for a lack of regulation of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoprotein from HepG2 cells by cholesteryl ester. *Journal of Biological Chemistry* 1994; 269: 12375-82.
 42. Benoist F, Grand-Perret T. Co-translational degradation of apolipoprotein B100 by the proteasome is prevented by microsomal triglyceride transfer protein. Synchronized translation studies on HepG2 cells treated with an inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein. *Journal of Biological Chemistry* 1997; 272: 20435-42.
 43. Gordon DA, Jamil H, Gregg RE, Olofsson SO, Boren J. Inhibition of the microsomal triglyceride transfer protein blocks the first step of apolipoprotein B lipoprotein assembly but not the addition of bulk core lipids in the second step. *Journal of Biological Chemistry* 1996; 271: 33047-53.
 44. Jamil H, Gordon DA, Eustice DC, Brooks CM, Dickson JK Jr, Chen Y, et al. An inhibitor of the microsomal triglyceride transfer protein inhibits apoB secretion from HepG2 cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996; 93: 11991-5.
 45. Riddell D, Bright CP, Burton BJ, Bush RC, Harris NV, Hele D, Moore UM, Naik K, Parrott DP, Smith C, Williams RJ. Hypolipidaemic properties of a potent and bioavailable alkylsulphonyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor (RP 73163) in animals fed diets low in cholesterol. *Biochemical pharmacology* 1996; 52: 1177-1186.
 46. Brown A, Wiggins D, Gibbons GF. Manipulation of cholesterol and cholesteryl ester synthesis has multiple effects on the metabolism of apolipoprotein B and the secretion of very-low-density lipoprotein by primary hepatocyte cultures. *Biochimica et Biophysica Acta* 1999; 1440: 253-65.
 47. Isusi E, Aspichueta P, Liza M, Hernandez ML, Diaz C, Hernandez G, et al. Short- and long-term effects of atorvastatin, lovastatin and simvastatin on the cellular metabolism of cholesteryl esters and VLDL secretion in rat hepatocytes. *Atherosclerosis* 2000; 153: 283-94.
 48. Musanti R, Giorgini L, Lovisolo PP, Pirillo A, Chiari A, Ghiselli G. Inhibition of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase decreases apolipoprotein B-100-containing lipoprotein secretion from HepG2 cells. *Journal of Lipid Research* 1996; 37: 1-14.

49. Taghibiglou C, Van Iderstine SC, Kulinski A, Rudy D, Adeli K. Intracellular mechanisms mediating the inhibition of apoB-containing lipoprotein synthesis and secretion in HepG2 cells by avasimibe (CI-1011), a novel acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitor. *Biochemical Pharmacology* 2002; 63: 349-60.
50. Wilcox LJ, Barrett PH, Newton RS, Huff MW. ApoB100 secretion from HepG2 cells is decreased by the ACAT inhibitor CI-1011: an effect associated with enhanced intracellular degradation of ApoB. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1999; 19: 939-49.
51. Burnett JR, Wilcox LJ, Telford DE, Kleinstiver SJ, Barrett PH, Huff MW. Inhibition of cholesterol esterification by DuP 128 decreases hepatic apolipoprotein B secretion in vivo: effect of dietary fat and cholesterol. *Biochimica et Biophysica Acta* 1998; 1393: 63-79.
52. Burnett JR, Wilcox LJ, Telford DE, Kleinstiver SJ, Barrett PH, Newton RS, Huff MW. Inhibition of ACAT by avasimibe decreases both VLDL and LDL apolipoprotein B production in miniature pigs. *Journal of Lipid Research* 1999; 40: 1317-27.
53. Huff MW, Telford DE, Barrett PH, Billheimer JT, Gillies PJ. Inhibition of hepatic ACAT decreases ApoB secretion in miniature pigs fed a cholesterol-free diet. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1994; 14: 1498-508.
54. Junquero D, Bruniquel F, N'Guyen X, Autin JM, Patoiseau JF, Degryse AD, Colpaert FC, Delhon A. F 12511, a novel ACAT inhibitor, and atorvastatin regulate endogenous hypercholesterolemia in a synergistic manner in New Zealand rabbits fed a casein-enriched diet. *Atherosclerosis* 2001; 155: 131-142.
55. Marzetta CA, Savoy YE, Freeman AM, Long CA, Pettini JL, Hagar RE, Inskeep PB, Davis K, Stucchi AF, Nicolosi RJ. Pharmacological properties of a novel ACAT inhibitor (CP-113,818) in cholesterol-fed rats, hamsters, rabbits, and monkeys. *Journal of Lipid Research* 1994; 35: 1829-38.
56. Carr TP, Hamilton RL Jr, Rudel LL. ACAT inhibitors decrease secretion of cholesteryl esters and apolipoprotein B by perfused livers of African green monkeys. *Journal of Lipid Research* 1995; 36: 25-36.
57. Wilcox LJ, Borradaile NM, Dreu LE de, Huff MW. Secretion of hepatocyte apoB is inhibited by the flavonoids, naringenin and hesperetin, via reduced activity and expression of ACAT2 and MTP. *Journal of Lipid Research* 2001; 42: 725-34.
58. Tran K, Thorne-Tjomslund G, DeLong CJ, Cui Z, Shan J, Burton L, Jamieson JC, Yao Z. Intracellular assembly of very low density lipoproteins containing apolipoprotein B100 in rat hepatoma McA-RH7777 cells. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277: 31187-200.
59. Pan M, Liang JS, Fisher EA, Ginsberg HN. The late addition of core lipids to nascent apolipoprotein B100, resulting in the assembly and secretion of triglyceride-rich lipoproteins, is independent of both microsomal triglyceride transfer protein activity and new triglyceride synthesis. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277: 4413-21.
60. Wetterau JR, Lin MC, Jamil H. Microsomal triglyceride transfer protein. *Biochimica et Biophysica Acta* 1997; 1345: 136-50.
61. Sparks JD, Phung TL, Bolognino M, Sparks CE. Insulin-mediated inhibition of apolipoprotein B secretion requires an intracellular trafficking event and phosphatidylinositol 3-kinase activation: studies with brefeldin A and wortmannin in primary cultures of rat hepatocytes. *Biochemical Journal* 1996; 313: 567-74.
62. Kasuga M, Karlsson FA, Kahn CR. Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-dalton subunit of its own receptor. *Science* 1982; 215: 185-7.
63. Olefsky JM. The insulin receptor: a multifunctional protein. *Diabetes* 1990; 39: 1009-16.
64. Combettes-Souverain M, Issad T. Molecular basis of insulin action. *Diabetes Metabolism* 1998; 24: 477-89.
65. Fantin VR, Sparling JD, Slot JW, Keller SR, Lienhard GE, Lavan BE. Characterization of insulin receptor substrate 4 in human embryonic kidney 293 cells. *Journal of Biological Chemistry* 1998; 273: 10726-32.
66. Lavan BE, Lienhard GE. The insulin-elicited 60-kDa phosphotyrosine protein in rat adipocytes is associated with phosphatidylinositol 3-kinase. *Journal of Biological Chemistry* 1993; 268: 5921-8.
67. Ogawa W, Matozaki T, Kasuga M. Role of binding proteins to IRS-1 in insulin signalling. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1998; 182: 13-22.
68. White MF. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin and cytokine action. *Recent Progress in Hormone Research* 1998; 53: 119-38.
69. Fischer EH, Charbonneau H, Tonks NK. Protein tyrosine phosphatases: a diverse family of intracellular and transmembrane enzymes. *Science* 1991; 253: 401-6.
70. Backer JM, Myers MG Jr, Shoelson SE, Chin DJ, Sun XJ, Miralpeix M, Hu P, Margolis B, Skolnik EY, Schlessinger J. Phosphatidylinositol 3'-kinase is activated by association with IRS-1 during insulin stimulation. *EMBO Journal* 1992; 11: 3469-79.
71. Lavan BE, Kuhne MR, Garner CW, Anderson D, Reedijk M, Pawson T, Lienhard GE. The association of insulin-elicited phosphotyrosine proteins with src homology 2 domains. *Journal of Biological Chemistry* 1992; 267: 11631-6.
72. Lee CH, Li W, Nishimura R, Zhou M, Batzer G, Myers MG Jr, White MF, Schlessinger J, Skolnik EY. Nck associates with the SH2 domain-docking protein IRS-1 in insulin-stimulated cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993; 90: 11713-7.
73. Skolnik EY, Lee CH, Batzer A, Vicentini LM, Zhou M, Daly R, Myers MJ Jr, Backer JM, Ullrich A, White MF. The SH2/SH3 domain-containing protein GRB2 interacts with tyrosine-phosphorylated IRS1 and Shc:

- implications for insulin control of ras signalling. *EMBO Journal* 1993; 12: 1929-36.
74. Czech MP, Corvera S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274: 1865-8.
 75. Virkamaki A, Ueki K, Kahn CR. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation* 1999; 103: 931-43.
 76. Bjornholm M, Kawano Y, Lehtihet M, Zierath JR. Insulin receptor substrate-1 phosphorylation and phosphatidylinositol 3-kinase activity in skeletal muscle from NIDDM subjects after in vivo insulin stimulation. *Diabetes* 1997; 46: 524-7.
 77. Goodyear LJ, Giorgino F, Sherman LA, Carey J, Smith RJ, Dohm GL. Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate-1 phosphorylation, and phosphatidylinositol 3-kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. *Journal of Clinical Investigation* 1995; 95: 2195-204.
 78. Rondinone CM, Wang LM, Lonroth P, Wesslau C, Pierce JH, Smith U. Insulin receptor substrate (IRS) 1 is reduced and IRS-2 is the main docking protein for phosphatidylinositol 3-kinase in adipocytes from subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997; 94: 4171-5.
 79. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action in skeletal muscle from patients with NIDDM. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1998; 182: 153-60.
 80. Caro JF, Ittoop O, Pories WJ, Meelheim D, Flickinger EG, Thomas F, Jenquin M, Silverman JF, Khazanie PG, Sinha MK. Studies on the mechanism of insulin resistance in the liver from humans with noninsulin-dependent diabetes. Insulin action and binding in isolated hepatocytes, insulin receptor structure, and kinase activity. *Journal of Clinical Investigation* 1986; 78: 249-258
 81. Olefsky JM. Decreased insulin binding to adipocytes and circulating monocytes from obese subjects. *Journal of Clinical Investigation* 1976; 57: 1165-1172
 82. Anai M, Funaki M, Ogihara T, Terasaki J, Inukai K, Katagiri H, et al. Altered expression levels and impaired steps in the pathway to phosphatidylinositol 3-kinase activation via insulin receptor substrates 1 and 2 in Zucker fatty rats. *Diabetes* 1998; 47: 13-23.
 83. Friedman JE, Ishizuka T, Liu S, Farrell CJ, Bedol D, Koletsky RJ, Kaung HL, Ernsberger P. Reduced insulin receptor signaling in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat. *American Journal of Physiology* 1997; 273: 1014-23.
 84. Hayakawa T, Shiraki T, Morimoto T, Shii K, Ikeda H. Pioglitazone improves insulin signaling defects in skeletal muscle from Wistar fatty (fa/fa) rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1996; 223: 439-44.
 85. Hurrell DG, Pedersen O, Kahn CR. Alterations in the hepatic insulin receptor kinase in genetic and acquired obesity in rats. *Endocrinology* 1989; 125: 2454-62.
 86. Kerouz NJ, Horsch D, Pons S, Kahn CR. Differential regulation of insulin receptor substrates-1 and -2 (IRS-1 and IRS-2) and phosphatidylinositol 3-kinase isoforms in liver and muscle of the obese diabetic (ob/ob) mouse. *Journal of Clinical Investigation* 1997; 100: 3164-72.
 87. Folli F, Saad MJ, Backer JM, Kahn CR. Regulation of phosphatidylinositol 3-kinase activity in liver and muscle of animal models of insulin-resistant and insulin-deficient diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation* 1993; 92: 1787-94.
 88. Heydrick SJ, Gautier N, Olichon-Berthe C, Van Obberghen E, Marchand-Brustel Y. Early alteration of insulin stimulation of PI 3-kinase in muscle and adipocyte from gold thioglucose obese mice. *American Journal of Physiology* 1995; 268: 604-12.
 89. Accili D, Drago J, Lee EJ, Johnson MD, Cool MH, Salvatore P, Asico LD, Jose PA, Taylor SI, Westphal H. Early neonatal death in mice homozygous for a null allele of the insulin receptor gene. *Nature Genetics* 1996; 12: 106-9.
 90. Araki E, Lipes MA, Patti ME, Bruning JC, Haag B III, Johnson RS, Kahn CR. Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. *Nature* 1994; 372: 186-90.
 91. Bruning JC, Winnay J, Bonner-Weir S, Taylor SI, Accili D, Kahn CR. Development of a novel polygenic model of NIDDM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles. *Cell* 1997; 88: 561-72.
 92. Joshi RL, Lamothe B, Cordonnier N, Mesbah K, Monthieux E, Jami J, Bucchini D. Targeted disruption of the insulin receptor gene in the mouse results in neonatal lethality. *EMBO Journal* 1996; 15: 1542-7.
 93. Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K, Yagi T, Sakura H, Hayakawa T, et al. Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature* 1994; 372: 182-6.
 94. Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H, Burks DJ, Ren JM, Previs S, Zhang Y, Bernal D, Pons S, Shulman GI, Bonner-Weir S, White MF. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* 1998; 391: 900-4.
 95. Goldstein BJ. Regulation of insulin receptor signaling by protein-tyrosine dephosphorylation. *Receptor* 1993; 3: 1-15.
 96. Hashimoto N, Zhang WR, Goldstein BJ. Insulin receptor and epidermal growth factor receptor dephosphorylation by three major rat liver protein-tyrosine phosphatases expressed in a recombinant bacterial system. *Biochemical Journal* 1992; 284: 569-76.
 97. Tonks NK, Diltz CD, Fischer EH. Characterization of the major protein-tyrosine-phosphatases of human placenta. *Journal of Biological Chemistry* 1988; 263: 6731-7.
 98. Lammers R, Bossenmaier B, Cool DE, Tonks NK, Schlessinger J, Fischer EH, Ullrich A. Differential

- activities of protein tyrosine phosphatases in intact cells. *Journal of Biological Chemistry* 1993; 268: 22456-62.
99. Chen H, Wertheimer SJ, Lin CH, Katz SL, Amrein KE, Burn P, Quon MJ. Protein-tyrosine phosphatases PTP1B and syp are modulators of insulin-stimulated translocation of GLUT4 in transfected rat adipose cells. *Journal of Biological Chemistry* 1997 ; 272: 8026-31.
 100. Maegawa H, Ide R, Hasegawa M, Ugi S, Egawa K, Iwanishi M, Kikkawa R, Shigeta Y ,Kashiwagi A. Thiazolidine derivatives ameliorate high glucose-induced insulin resistance via the normalization of protein-tyrosine phosphatase activities. *Journal of Biological Chemistry* 1995; 270: 7724-30.
 101. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, Cromlish W, Collins S, Loy AL, et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science* 1999; 283: 1544-1548
 102. Cheng A, Uetani N, Simonicic PD, Chaubey VP, Lee-Loy A, McGlade CJ, et al. Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase 1B. *Developmental Cell* 2002; 2: 497-503.
 103. Kaszubska W, Falls H, Schaefer V, Haasch D, Frost L, Hessler P, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B negatively regulates leptin signaling in a hypothalamic cell line. *Molecular and cellular endocrinology* 2002;195:109
 104. Myers MP, Andersen JN, Cheng A, Tremblay ML, Horvath CM, Parisien JP, et al. TYK2 and JAK2 are substrates of protein-tyrosine phosphatase 1B. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276: 47771-4.
 105. Taghibiglou C, Rashid-Kolvear F, Iderstine SC Van, Tien H Le, Fantus IG, Lewis GF, Adeli K. Hepatic very low density lipoprotein-ApoB overproduction is associated with attenuated hepatic insulin signaling and overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1B in a fructose-fed hamster model of insulin resistance. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277: 793-803.
 106. Collier G, Walder K, Silva A De, Tenne-Brown J, Sanigorski A, Segal D, Kantham L, Augert G. New approaches to gene discovery with animal models of obesity and diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 967: 403-13.
 107. Kozak LP, Rossmeisl M. Adiposity and the development of diabetes in mouse genetic models. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 967: 80-7.
 108. Shafirir E, Ziv E, Mosthaf L. Nutritionally induced insulin resistance and receptor defect leading to beta-cell failure in animal models. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; 892: 223-46.
 109. Kadowaki T. Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models. *Journal of Clinical Investigation* 2000; 106: 459-65.
 110. Lauro D, Kido Y, Castle AL, Zarnowski MJ, Hayashi H, Ebina Y, et al. Impaired glucose tolerance in mice with a targeted impairment of insulin action in muscle and adipose tissue. *Nature Genetics* 1998; 20: 294-8.
 111. Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, Previs SF, Shulman GI, Magnuson MA, Kahn CR. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Molecular Cell* 2000; 6: 87-97.
 112. Dall'Aglio E, Chang H, Hollenbeck CB, Mondon CE, Sims C , Reaven GM. In vivo and in vitro resistance to maximal insulin-stimulated glucose disposal in insulin deficiency. *American Journal of Physiology* 1985; 249: 312-6.
 113. Reed MJ, Meszaros K, Entes LJ, Claypool MD, Pinkett JG, Gadbois TM, et al. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolism* 2000; 49: 1390-4.
 114. Kruszynska YT, Home PD, Alberti KG. Comparison of portal and peripheral insulin delivery on lipid metabolism in streptozocin-diabetic rats. *Diabetes* 1985; 34: 611-6.
 115. Dong Q, Ginsberg HN, Erlanger BF. Overexpression of the A1 adenosine receptor in adipose tissue protects mice from obesity-related insulin resistance. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2001; 3: 360-6.
 116. Green A. Catecholamines inhibit insulin-stimulated glucose transport in adipocytes, in the presence of adenosine deaminase. *FEBS Letters* 1983; 152: 261-4.
 117. Schwabe U, Schonhofer PS, Ebert R. Facilitation by adenosine of the action of insulin on the accumulation of adenosine 3':5'-monophosphate, lipolysis, and glucose oxidation in isolated fat cells. *European Journal of Biochemistry/FEBS* 1974; 46: 537-45.
 118. Smith U, Kuroda M, Simpson IA. Counter-regulation of insulin-stimulated glucose transport by catecholamines in the isolated rat adipose cell. *Journal of Biological Chemistry* 1984; 259: 8758-63.
 119. Siri P, Candela N, Zhang YL, Ko C, Eusufzai S, Ginsberg HN, Huang LS. Post-transcriptional stimulation of the assembly and secretion of triglyceride-rich apolipoprotein B lipoproteins in a mouse with selective deficiency of brown adipose tissue, obesity, and insulin resistance. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276: 46064-72. 12-7.
 120. Shafirir E. Animal models of non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1992; 8: 179-208.
 121. Ikeda Y, Olsen GS, Ziv E, Hansen LL, Busch AK, Hansen BF, Shafirir E, Mosthaf-Seedorf L. Cellular mechanism of nutritionally induced insulin resistance in Psammomys obesus: overexpression of protein kinase Cepsilon in skeletal muscle precedes the onset of hyperinsulinemia and hyperglycemia. *Diabetes* 2001; 50: 584-92.
 122. Collier GR, McMillan JS, Windmill K, Walder K, Tenne-Brown J, De Silva A, et al. A novel gene

- involved in the regulation of energy balance. *Diabetes* 2000; 49: 1766-71.
123. Zoltowska M, Ziv E, Delvin E, Stan S, Bar-On H, Kalman R, Levy E. Circulating lipoproteins and hepatic sterol metabolism in *Psammomys obesus* prone to obesity, hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Atherosclerosis* 2001; 157: 85-96.
 124. Hoang VQ, Botham KM, Benson GM, Eldredge EE, Jackson B, Pearce N, et al. Bile acid synthesis in hamster hepatocytes in primary culture: sources of cholesterol and comparison with other species. *Biochimica et Biophysica Acta* 1993; 1210: 73-80.
 125. Jackson B, Gee AN, Martinez-Cayuela M, Suckling KE. The effects of feeding a saturated fat-rich diet on enzymes of cholesterol metabolism in the liver, intestine and aorta of the hamster. *Biochimica et Biophysica Acta* 1990; 1045: 21-8.
 126. Nistor A, Bulla A, Filip DA, Radu A. The hyperlipidemic hamster as a model of experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1987; 68: 159-73.
 127. Sullivan MP, Cerda JJ, Robbins FL, Burgin CW, Beatty RJ. The gerbil, hamster, and guinea pig as rodent models for hyperlipidemia. *Laboratory Animal Science* 1993; 43: 575-8.
 128. Arbeeny CM, Meyers DS, Bergquist KE, Gregg RE. Inhibition of fatty acid synthesis decreases very low density lipoprotein secretion in the hamster. *Journal of Lipid Research* 1992; 33: 843-51.
 129. Liu GL, Fan LM, Redinger RN. The association of hepatic apoprotein and lipid metabolism in hamsters and rats. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology* 1991; 99: 223-8.
 130. Hagan DL, Kienzle B, Jamil H, Hariharan N. Transcriptional regulation of human and hamster microsomal triglyceride transfer protein genes. Cell type-specific expression and response to metabolic regulators. *Journal of Biological Chemistry* 1994; 269: 28737-44.
 131. Lin MC, Gordon D, Wetterau JR. Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) regulation in HepG2 cells: insulin negatively regulates MTP gene expression. *Journal of Lipid Research* 1995; 36: 1073-81.
 132. Bennett AJ, Billett MA, Salter AM, White DA. Regulation of hamster hepatic microsomal triglyceride transfer protein mRNA levels by dietary fats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1995; 212: 473-8.
 133. Sato R, Miyamoto W, Inoue J, Terada T, Imanaka M, Maeda M. Sterol regulatory element-binding protein negatively regulates microsomal triglyceride transfer protein gene transcription. *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274: 24714-20.
 134. Kuriyama H, Yamashita S, Shimomura I, Funahashi T, Ishigami M, Aragane K, et al. Enhanced expression of hepatic acyl-coenzyme A synthetase and microsomal triglyceride transfer protein messenger RNAs in the obese and hypertriglyceridemic rat with visceral fat accumulation. *Hepatology* 1998; 27: 557-62.
 135. Carpentier A, Taghibiglou C, Leung N, Szeto L, Iderstine SC, Van Uffelmann KD, Ruckingham B, Adeli K, Lewis GF. Ameliorated hepatic insulin resistance is associated with normalization of microsomal triglyceride transfer protein expression and reduction in very low density lipoprotein assembly and secretion in the fructose-fed hamster. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277: 28795-802.
 136. Mok A, Cao H, Zinman B, Hanley AJ, SB Harris, Kennedy BP, et al. A single nucleotide polymorphism in protein tyrosine phosphatase PTP-1B is associated with protection from diabetes or impaired glucose tolerance in Oji-Cree. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 724-7.
 137. Sallach SM, Adeli K. Intracellular degradation of apolipoprotein B generates an N-terminal 70 kDa fragment in the endoplasmic reticulum. *Biochimica et Biophysica Acta* 1995; 1265: 29-32.
 138. Cavallo D, Rudy D, Mohammadi A, Macri J, Adeli K. Studies on degradative mechanisms mediating post-translational fragmentation of apolipoprotein B and the generation of the 70-kDa fragment. *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274: 23135-43.
 139. Rashid KA, Hevi S, Chen Y, Caherec F, Le, Chuck SL. A proteomic approach identifies proteins in hepatocytes that bind nascent apolipoprotein B. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277: 22010-7.
 140. Gillian-Daniel DL, Bates PW, Tebon A, Attie AD. Endoplasmic reticulum localization of the low density lipoprotein receptor mediates presecretory degradation of apolipoprotein B. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002; 99: 4337-42.
 141. Adeli K, Macri J, Mohammadi A, Kito M, Urade R, Cavallo D. Apolipoprotein B is intracellularly associated with an ER-60 protease homologue in HepG2 cells. *Journal of Biological Chemistry* 1997; 272: 22489-94.
 142. Curtin A, Deegan P, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Elevated triglyceride-rich lipoproteins in diabetes: a study of apolipoprotein B-48. *Acta Diabetologica* 1996; 33: 205-10.
 143. Harbis A, Defoort C, Narbonne H, Juhel C, Senft M, Latge C, et al. Acute hyperinsulinism modulates plasma apolipoprotein B-48 triglyceride-rich lipoproteins in healthy subjects during the postprandial period. *Diabetes* 2001; 50: 462-9.
 144. Meyer E, Westerveld HT, Ruyter-Meijstek FC, Greevenbroek MM, van, Rienks R, Rijn HJ, van, Erkelens DW, Bruin TW, de. Abnormal postprandial apolipoprotein B-48 and triglyceride responses in normolipidemic women with greater than 70% stenotic coronary artery disease: a case-control study. *Atherosclerosis* 1996; 124: 221-35.
 145. Popper DA, Shiao YF, Reed M. Role of small intestine in pathogenesis of hyperlipidemia in diabetic rats.

- American Journal of Physiology* 1985; 249: 161-7.
146. Risser TR, Reaven GM, Reaven EP. Intestinal contribution to secretion of very low density lipoproteins into plasma. *American Journal of Physiology* 1978; 234: 277-81.
 147. Boquist S, Hamsten A, Karpe F, Ruotolo G. Insulin and non-esterified fatty acid relations to alimentary lipaemia and plasma concentrations of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in healthy middle-aged men. *Diabetologia* 2000; 43: 185-93.
 148. Jeppesen J, Hollenbeck CB, Zhou MY, Coulston AM, Jones C, Chen YD, Reaven GM. Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1995; 15: 320-4.
 149. Hussain MM. A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis* 2000; 148: 1-15.
 150. Shiau YF, Popper DA, Reed M, Umstetter C, Capuzzi D, Levine GM. Intestinal triglycerides are derived from both endogenous and exogenous sources. *American Journal of Physiology* 1985; 248: 164-9.
 151. Gangl A, Ockner RK. Intestinal metabolism of plasma free fatty acids. Intracellular compartmentation and mechanisms of control. *Journal of Clinical Investigation* 1975; 55: 803-13.
 152. Holt PR, Dominguez AA. Triton-induced hyperlipidemia: a model for studies of intestinal lipoprotein production. *American Journal of Physiology* 1980; 238: 453-7.
 153. Steiner G, Poapst M, Davidson JK. Production of chylomicron-like lipoproteins from endogenous lipid by the intestine and liver of diabetic dogs. *Diabetes* 1975; 24: 263-71.
 154. Bioletto S, Golay A, Munger R, Kalix B, James RW. Acute hyperinsulinemia and very-low-density and low-density lipoprotein subfractions in obese subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71: 443-9.
 155. Haidari M, Leung N, Mahbub F, Uffelman KD, Kohen-Avramoglu R, Lewis GF, Adeli K. Fasting and postprandial overproduction of intestinally derived lipoproteins in an animal model of insulin resistance. Evidence that chronic fructose feeding in the hamster is accompanied by enhanced intestinal de novo lipogenesis and ApoB48-containing lipoprotein overproduction. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277: 31646-55.
 156. Omura S. The antibiotic cerulenin, a novel tool for biochemistry as an inhibitor of fatty acid synthesis. *Bacteriological Reviews* 1976; 40: 681-97.
 157. D'Agno G, Rosenfeld IS, Awaya J, Omura S, Vagelos PR. Inhibition of fatty acid synthesis by the antibiotic cerulenin. Specific inactivation of beta-ketoacyl-acyl carrier protein synthetase. *Biochimica et Biophysica Acta* 1973; 326: 155-6.