magiran.com

مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال پنجم، شمارهٔ ۴، صفحه‌های ۲۳۵- ۲۲۷ (زمستان ۱۳۸۲)

مقالهٔ پژوهشی

اثر آنتاگونیست گیرنده‌های α_2-آدرنرژیک بر برخی عوامل مترشحه از بافت آدیپوز در رت‌های نر چاق

دکتر فریده اسفندی، دکتر نوشابه پژهان، طاهره کمیلی موحد، نرگس محمد تقوایی

چکیده

مقدمه: چاقی عامل خطرساز مهم برای بیماری‌هایی مانند دیابت، پرفشاری خون، هیپرلیپیدمی، بیماری‌های قلبی ـ عروقی و برخی انواع بدخیمی‌هاست. به علاوه چاقی با مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی همراه است. هورمون‌ها و سیتوکین‌هایی همچون لپتین و TNF-α که به وسیلهٔ بافت آدیپوز تولید می‌شوند، در ایجاد مقاومت به انسولین ناشی از چاقی نقش مؤثری دارند. هدف از این تحقیق بررسی اثر تجویز محیطی یوهیمبین (آنتاگونیست انتخابی گیرندهٔ α_2 - آدرنوسپتورها) بر برخی از عوامل رها شده از بافت آدیپوز (لپتین و TNF-α و غیره) است. **مواد و روش‌ها:** آزمایش بر دو گروه از رت‌های نر انجام شد: گروه شاهد لاغر (تحت رژیم استاندارد جوندگان) و گروه چاق (تحت رژیم کافه تریا). بعد از ۱۸ هفته رژیم غذایی، یک نمونه خون از هر رت گرفته شد. سپس گروه چاق به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شد. به گروه I mg/kg ۴ یوهیمبین و به گروه II به میزان هم حجم سالین تزریق شد. سپس نمونه‌گیری در زمان‌های ۳۰ و ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق انجام گرفت. **یافته‌ها:** میزان انسولین سرم در زمان‌های ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق دارو شدیداً افزایش یافت ($p<۰/۰۵$). ۳۰ دقیقه پس از تزریق دارو، میزان لپتین و TNF-α کاهش معنی‌داری نشان داد ($p<۰/۰۵$)، در حالی که مقدار FFA شدیداً افزایش یافت ($p<۰/۰۵$). همچنین میزان گلوکز در گروه دارو افزایش یافت ولی مقدار آن در طول ۱۲۰ دقیقه از گروه شاهد کمتر بود. **نتیجه‌گیری:** با توجه به اینکه cAMP عامل اصلی تنظیم در تولید و ترشح لپتین، TNF-α و FFA در آدیپوسیت‌هاست، با مقایسهٔ مقادیر این متغیرها در گروه دریافت سالین و دارو، مشخص می‌شود احتمالاً در چاقی فعالیت و حساسیت گیرنده‌های α_2 آدرنرژیک و نسبت آدرنورسپتوهای α_2 به β آدرنوسپتورها افزایش می‌یابد.

واژگان کلیدی: چاقی، گیرندهٔ α_2- آدرنرژیک، یوهیمبین، cAMP، لپتین، TNF - α، FFA

مقدمه

چاقی عامل خطرساز (ریسک فاکتور) مهم برای بسیاری از بیماری‌های شایع در جهان از جمله دیابت، بیماری‌های قلبی ـ عروقی، سنگ‌های کیسه صفرا و پرفشاری خون است.[۱،۲] در چاقی که همراه با افزایش بافت آدیپوز است، از حساسیت بافت‌ها نسبت به انسولین کاسته می‌شود. در نتیجه برای جبران این کاهش حساسیت به انسولین و در جهت هومئوستاز گلوکز، ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس افزایش می‌یابد و حالت هیپرانسولینمی رخ می‌دهد.[۳] مقاومت به انسولین و میزان بالای انسولین ناشتا با شیوع هیپرتری‌گلیسریدمی، پرفشاری خون و کاهش HDL رابطه دارد[۴] و مقاومت به انسولین ناشی از چاقی در بروز بیماری دیابت نوع ۲ مؤثر است.[۵]

گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهیدبهشتی
نشانی مکاتبه: اوین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکدهٔ پزشکی، گروه بیوشیمی، دکتر فریده اسفندی
E-mail: amin1651@yahoo.com

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]

magiran.com

طبق آمار به دست آمده ۹۰٪ از افراد دیابتی مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند که حدود ۸۰-۷۰٪ این بیماران چاق هستند.[۶] بنابراین می‌توان با شناخت صحیح عوامل مؤثر بر مقاومت به انسولین ناشی از چاقی، راه حل مناسبی برای رفع کاهش این مشکل و به ویژه دیابت نوع ۲ ارایه نمود.

بافت آدیپوز یک ارگان درون‌ریز فعال است. این بافت به علت تولید لپتین، TNF-α و مشارکت در متابولیسم لیپید (هیدرولیز تری گلیسرید و آزاد سازی اسید چرب) در ایجاد مقاومت به انسولین نقش مؤثری دارد.

افزایش FFA باعث کاهش بیان ژن GLUT4 (حامل گلوکز)، کاهش مصرف اکسیداتیو و غیر اکسیداتیو گلوکز و تحریک گلوکونئوژنز می‌شود. در افراد چاق به علت افزایش دسترسی به FFA، اکسیداسیون و مصرف گلوکز سرکوب می‌شود و انسولین نمی‌تواند به اندازهٔ افراد طبیعی اکسیداسیون لیپید را کاهش و مصرف گلوکز را افزایش دهد. در نتیجه در پاسخ، انسولین بیشتری ترشح می‌شود تا عدم حساسیت به میزان نرمال انسولین را جبران نماید و بدین ترتیب هیپرانسولینمی رخ می‌دهد.[۷]

TNF -α با کاهش بیان ژن GLUT4، افزایش تولید لپتین و FFA، کاهش فسفوریلاسیون اسیدآمینه‌های تیروزین در بخش سیتوپلاسمی گیرندهٔ انسولین و فسفوریلاسیون اسید آمینهٔ سرین IRS-1و در نتیجه تضعیف یا مهار سیگنال انسولین، باعث مقاومت به انسولین می‌شود.[۸-۱۳]

لپتین محصول ژن ob و نشانگر لیپید تام بدن است و به موازات مقدار ذخایر آدیپوز افزایش می‌یابد. لپتین احتمالاً با تضعیف یا مهار سیگنال انسولین، مهار لیپوژنز و مهار فعالیت آنزیم گلیکوژن سنتتاز در ایجاد مقاومت به انسولین نقش دارد.[۱۴-۱۶]

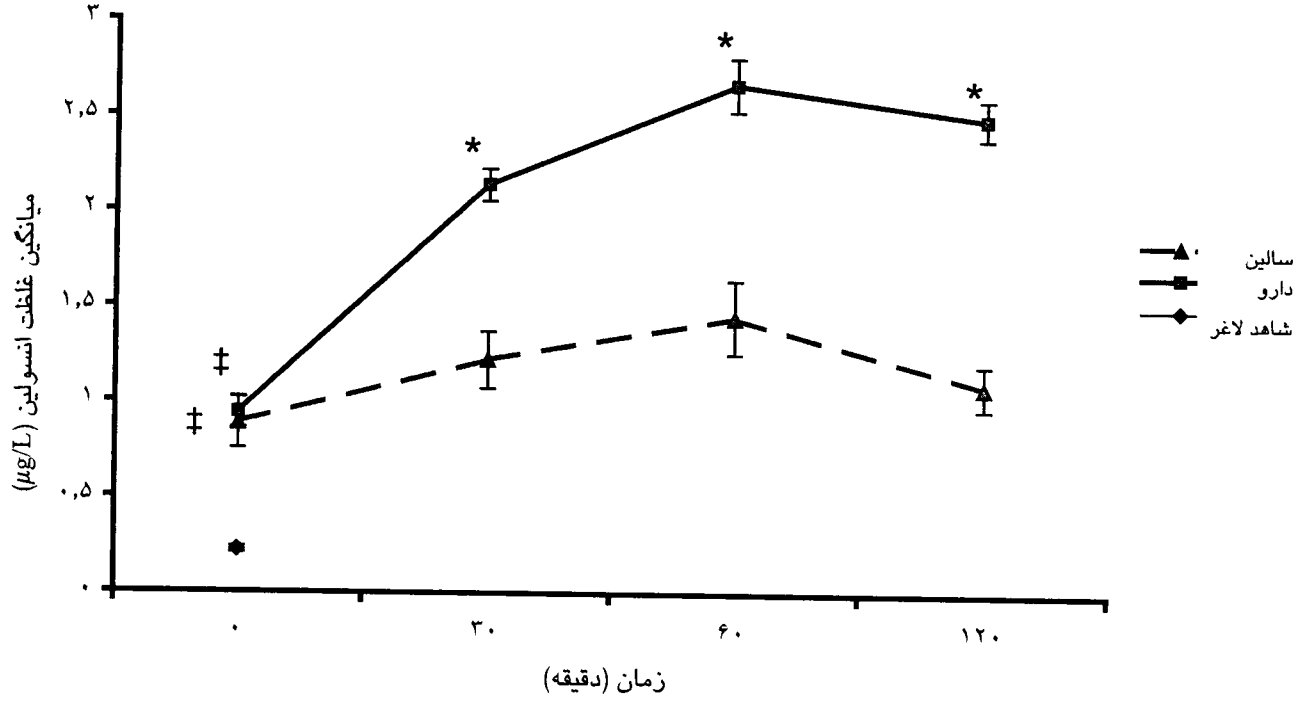
اعمال بافت آدیپوز به وسیلهٔ هورمون‌های مختلف مانند کاتکولامین‌ها و انسولین تنظیم می‌شود. کاتکولامین‌ها از طریق گیرنده‌های α2- و β-آدرنرژیک موجود در سطح سلول‌های آدیپوسیت، نقش بیولوژیک خود را به انجام می‌رسانند. گیرنده‌های β به صورت مثبت با آدنیلات سیکلاز جفت شده، تحریک آنها باعث افزایش cAMP می‌شود، در حالی که گیرنده‌های α2به صورت منفی با آدنیلات سیکلاز جفت شده و تحریک این گیرنده‌ها موجب کاهش cAMP می‌گردد.[۱۷،۱۸] همچنین سیستم عصبی سمپاتیک با تأثیر بر پانکراس، از طریق گیرنده‌های β- آدرنرژیک ترشح انسولین را تحریک و از طریق گیرنده‌های α2- آدرنرژیک، ترشح انسولین را مهار می‌نماید.[۱۸،۱۹] به هر حال اثر خالص کاتکولامین‌ها بر بافت آدیپوز یا ترشح انسولین به تعادل عملی بین فعالیت α2- و β-آدرنوسپتورها بستگی دارد. نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهد در چاقی نسبت گیرنده‌های α2/β و حساسیت و عمل گیرنده‌های α2-آدرنرژیک افزایش می‌یابد.[۲۰،۲۱] در این مطالعه با توجه به نقش مهم گیرنده‌های α2-آدرنرژیک در متابولیسم بافت چربی و اهمیت آن در چاقی، اثر یوهیمبین (آنتاگونیست انتخابی α2-آدرنوسپتور) بر انسولین، گلوکز و همچنین لپتین، TNF-α و FFA (عوامل مؤثر در متابولیسم قند و القای مقاومت به انسولین) در رت‌های نر DIO که مدلی شبیه چاقی در انسان است، بررسی گردید. در بیشتر مطالعات گذشته، آنتاگونیست‌های α2- آدرنرژیک میزان انسولین و FFA را افزایش داده‌اند[۲۲-۲۵] ولی اثر آنها بر لپتین و TNF-α در افراد چاق بررسی نشده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع بنیادی- تجربی و گرداوری اطلاعات به روش مشاهده‌ای و نمونه‌گیری بود. این تحقیق در دو مرحله انجام گرفت. مرحلهٔ اول: ۴۰ رت از نژاد ویستار[i] جنس نر، با سن ۴ هفته و وزن ۲۰±۱۳۰ گرم انتخاب و به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. ۱۰ رت در گروه شاهد لاغر (تحت رژیم استاندارد جوندگان) و باقیمانده در گروه آزمایش (تحت رژیم پر انرژی کافه تریا) قرار گرفتند. از ویژگی‌های رژیم کافه تریا مطلوب و خوشمزه بودن و درصد بالای کربوهیدرات ساده و چربی است. این رژیم شامل مخلوط سیب‌زمینی با روغن و شکر، حلوای ارده، کالباس، عدس پخته، شیر پر چربی با شکر، حلوای خانگی، مغزهای خوراکی و غیره بود. هر دو گروه ۲ روز تحت تغذیهٔ استاندارد و پس از آن هر گروه به مدت ۱۸ هفته تحت رژیم مخصوص به خود قرارگرفت. دمای اتاق حیوانات در طول مطالعه در حدود ۲۵°C و سیکل نوری در حالت ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی تنظیم گردید. توزین به صورت هفته‌ای انجام گرفت و هر دو هفته یک بار دمای بدن تمامی رت‌ها توسط دماسنج و از طریق رکتوم اندازه‌گیری می‌شد (جهت ارزیابی وضعیت التهابی سیستمیک رت‌ها). درجهٔ

i- Wistar

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]



مقادیر به صورت Mean ± S.E.M نشان داده شده است.

* ($p<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه دریافت سالین

‡ ($p<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه شاهد لاغر در زمان صفر

نمودار ۱- منحنی اثر تزریق سالین ودارو (یوهیمبین) بر میزان انسولین سرم در فواصل زمانی مختلف

حرارت مورد انتظار ۳۸/۵°C (درحالت ناشتا طبق منابع موجود) بود و همهٔ رت‌های انتخاب شده برای مرحلهٔ بعد، دمای بالاتر یا پایین‌تر از این میزان را نشان ندادند. پس از ۱۸ هفته از گروه شاهد لاغر ۸ رت به صورت تصادفی انتخاب و پس از توزین، میانگین وزن و انحراف معیار آنها محاسبه شد. میانگین وزن رت‌های گروه شاهد لاغر ۲۰۰±۳۱۶/۷ گرم و SD=۲۰۰ بود. سپس در گروه آزمایش ۱۶ رت که وزن آنها از میانگین وزن گروه شاهد لاغر حداقل SD ۲ بیشتر بود، به عنوان نمونه جهت مرحلهٔ دوم بررسی انتخاب شدند. میانگین وزن گروه چاق ۴۰۳/۵ گرم بود. مرحلهٔ دوم بررسی: از رت‌های چاق شده در مرحلهٔ اول، با توجه به فرمول فوق ۸ رت جهت تزریق دارو و ۸ رت جهت تزریق سالین انتخاب شدند. پس از ۱۲ ساعت ناشتایی رت‌های انتخابی توسط اتر بیهوش شده، نمونه‌گیری از قلب در زمان صفر انجام شد. سپس رت‌های گروه دارو و سالین تحت تزریق در ناحیهٔ کشاله ران قرار گرفتند و در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق مجدداً به همان طریق نمونه‌گیری انجام شد. مقادیر لپتین، انسولین و TNF-α در سرم به روش الایزا و با استفاده از کیت شرکت DRG تعیین شد. مشخصات کیت‌ها در جدول (۱) ارایه شده است. اندازه‌گیری FFA با استفاده از روش تشکیل صابون مس و انتقال کمپلکس صابون مس - FFA از معرف نیترات مس- تری‌اتانل‌آمین به فازکلروفرمی و تعیین میزان مس با ۱ و ۵ دی‌فنیل کاربازید صورت گرفت.[۲۶] اندازه‌گیری گلوکز با استفاده از کیت آنزیماتیک انجام شد. نتایج به دست آمده به صورت Mean±S.E.M بیان شده است و آنالیز نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام گرفت. برای مقایسهٔ مقادیر پایهٔ سه گروه (در زمان صفر) اطلاعات به دست آمده توسط آزمون آماری آنالیز واریانس بررسی شد و سپس نتایج دو به دوی گروه‌ها با آزمون Post HOC (LSD, Scheffe) مقایسه گردید. برای مقایسهٔ گروه‌ها در زمان‌های ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ دقیقه از آزمون آماری t استفاده شد. مقادیر $p<۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

magiran.com
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]

magiran.com

یافته‌ها

انسولین

میزان انسولین پایه (زمان صفر) در گروه دریافت سالین (۰/۸۸۷±۰/۱۳۳ µg/L) و گروه دریافت دارو (۰۲- E µg/L ۰/۹۴۳±۸/۱۵۴) نسبت به گروه شاهد لاغر (۰۲- E µg/L ۰/۲۲۲±۱/۶۴۳) با اختلاف معنی‌دار بالاتر بود (p<۰/۰۵) ولی در این زمان تفاوت معنی‌داری بین گروه سالین و دارو مشاهده نشد (p >۰/۰۵). میزان انسولین در هر دو گروه سالین و دارو تا ۶۰ دقیقه افزایش یافت و در گروه سالین به (۱/۴۵±۰/۱۹۳µg/L) و در گروه دارو به (۲/۶۷۲±۰/۱۴۰µg/L) رسید و در زمان‌های ۳۰ و ۶۰ اختلاف معنی‌داری بین این دو گروه به دست آمد (p<۰/۰۵) (نمودار ۱).

لپتین

مقدار لپتین پایه (زمان صفر) در گروه سالین (۱۲۵۷۰/۰۵±۲۴۴/۸۲ pg/mL) و گروه دارو (۱۲۴۵۲/۸۶±۷۱۹/۳۱ pg/mL) نسبت به گروه لاغر (۲۱۰۲/۷۴±۶۲۲/۱۹ pg/mL) به میزان معنی‌داری بالاتر بود (p<۰/۰۵) ولی اختلاف معنی‌داری بین گروه سالین و دارو در زمان صفر وجود نداشت (p>۰/۰۵). میزان لپتین در گروه دارو در زمان ۳۰ کاهش یافت و به (۱۰۷۷۳/۵۷±۶۷۹/۲۵ pg/mL) رسید و پس از آن مجدداً رو به افزایش نهاد و در زمان ۶۰ به ۱۲۲۲۰/۷۱±۵۷۸/۲۷pg/mL رسید. در حالی‌که میزان لپتین در گروه سالین درطول ۱۲۰ دقیقه افزایش یافت. میزان لپتین گروه دریافت سالین در زمان‌های ۳۰ و ۶۰ به ترتیب برابر (۱۴۰۱۸/۶۶±۲۰۴/۶۲pg/mL) و(۱۴۸۷۳/۹۸±۲۰۹/۲۲ pg/mL) بود و در این زمان‌ها اختلاف بین گروه سالین و دارو معنی‌دار بود (p<۰/۰۵) (نمودار ۲).

جدول ۱- تغییرات درون سنجش[i] برون سنجش[ii] و حساسیت کیت‌ها

کیت	درون‌سنجش (٪)	برون‌سنجش (٪)	حساسیت
انسولین	۲/۲	۳/۱	۰/۰۷ µg/L
لپتین	۱۳/۹	۹/۹	۴۱/۴۸ pg/mL
TNF-α	۲/۷	۳/۹	۴ pg/mL

i- Intra-assay

ii- Inter-assay

TNF -α

مقدار پایهٔ TNF-α در گروه‌های سالین، دارو و شاهد لاغر به ترتیب برابر pg/mL ۲۷/۳۶±۱/۱۶، pg/mL ۳۱/۵۰±۲/۳۰ و pg/mL ۳۲/۳۴±۱/۹۷ بود. در زمان صفر اختلاف معنی‌داری میان TNF-α گروه سالین و شاهد لاغر و بین گروه دارو و کنترل لاغر مشاهده نشد (p >۰/۰۵) و بر خلاف انتظار مقدار پایهٔ TNF-α گروه لاغر از گروه چاق بالاتر بود. با تزریق یوهیمبین میزان TNF-α در زمان ۳۰ دقیقه کاهش یافت و به pg/mL ۲۴/۶۱±۲/۰۶ رسید. در صورتی که در گروه سالین TNF-α در طول ۱۲۰ دقیقه افزایش یافت. میزان TNF-α گروه سالین در زمان۳۰، pg/mL ۳۲/۶۹ ±۱/۸۶ بود و در این زمان اختلاف معنی‌داری بین گروه سالین و دارو مشاهده شد (p<۰/۰۵) (نمودار ۳).

FFA

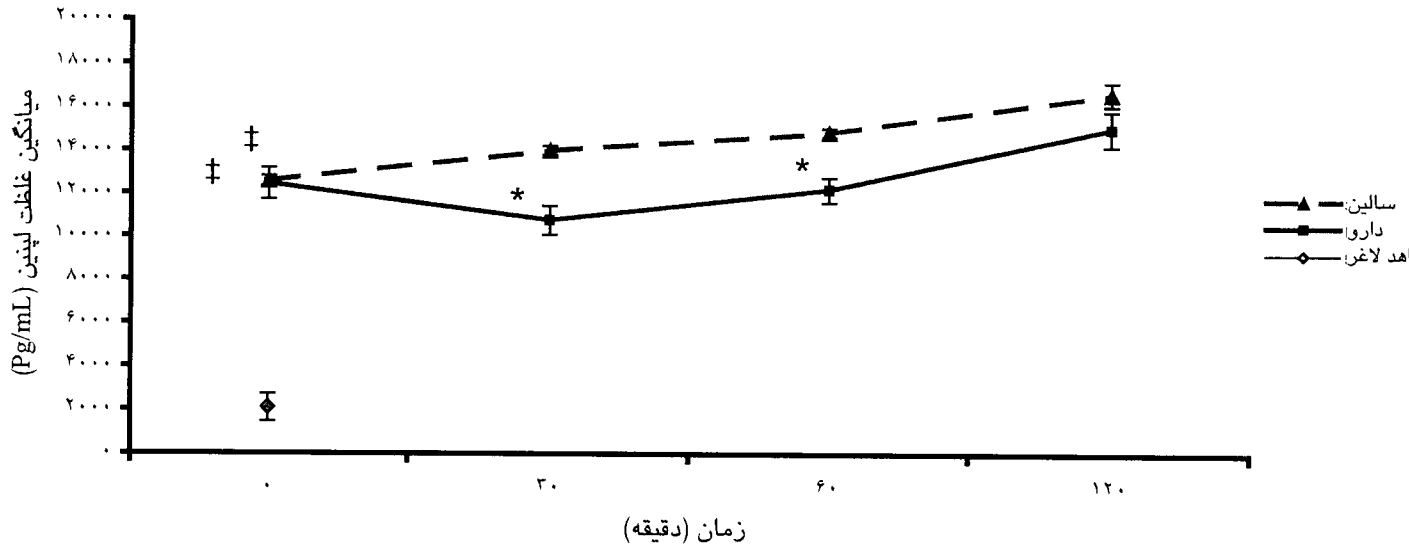
مقدار پایهٔ FFA (زمان صفر) در گروه سالین (mmol/L ۵۳۱/۰۸±۶۶/۲۱) و گروه دارو (mmol/L ۵۵۸/۰۱±۳۹/۱۹) نسبت به گروه شاهد لاغر (mmol/L ۳۲۸/۸۰±۸/۴۳) به صورت معنی‌دار بالاتر بود (p<۰/۰۵). ولی اختلاف معنی‌داری بین گروه سالین و دارو مشاهده نشد (p >۰/۰۵). با تزریق دارو میزان FFA در زمان ۳۰ به شدت افزایش یافت و به سطح mmol/L ۸۶۰/۶۶±۶۴/۱۳ رسید. در زمان ۶۰ و ۱۲۰ میزان FFA مجدداً کاهش یافت و به mmol/L ۶۵۵/۲۹±۵۹/۰۱ و mmol/L ۵۲۱/۷۶±۱۹/۴۸ رسید. تزریق سالین باعث کاهش FFA سرمی گردید. مقدار FFA در گروه سالین در زمان‌های ۳۰،۶۰ و۱۲۰ به ترتیب برابر mmol/L ۲۹۴/۸۲±۲۶/۶۷، mmol/L ۲۸۱/۰۳±۳۱/۴۸ و mmol/L ۲۷۴/۷۶±۳۳/۰۵ بود. در این زمان‌ها تفاوت معنی‌داری بین گروه سالین و دارو به دست آمد (p<۰/۰۵) (نمودار ۴).

گلوکز

بین مقدار گلوکز پایه (زمان صفر) در دو گروه سالین (mg/dL ۶/۷۸ ±۲۳۸/۱۰) و دارو (mg/dL ۲۴۱/۲۰±۱۰/۴۱) اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (p >۰/۰۵). گلوکز در هر دو گروه سالین و دارو در طول ۱۲۰ دقیقه افزایش پیدا کرد ولی در تمامی نقاط میزان گلوکز در گروه دارو نسبت به گروه سالین کمتر بود و ۳۰ دقیقه پس از تزریق اختلاف معنی‌داری بین دو گروه به دست آمد (p<۰/۰۵) (نمودار ۵).

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]

magiran.com

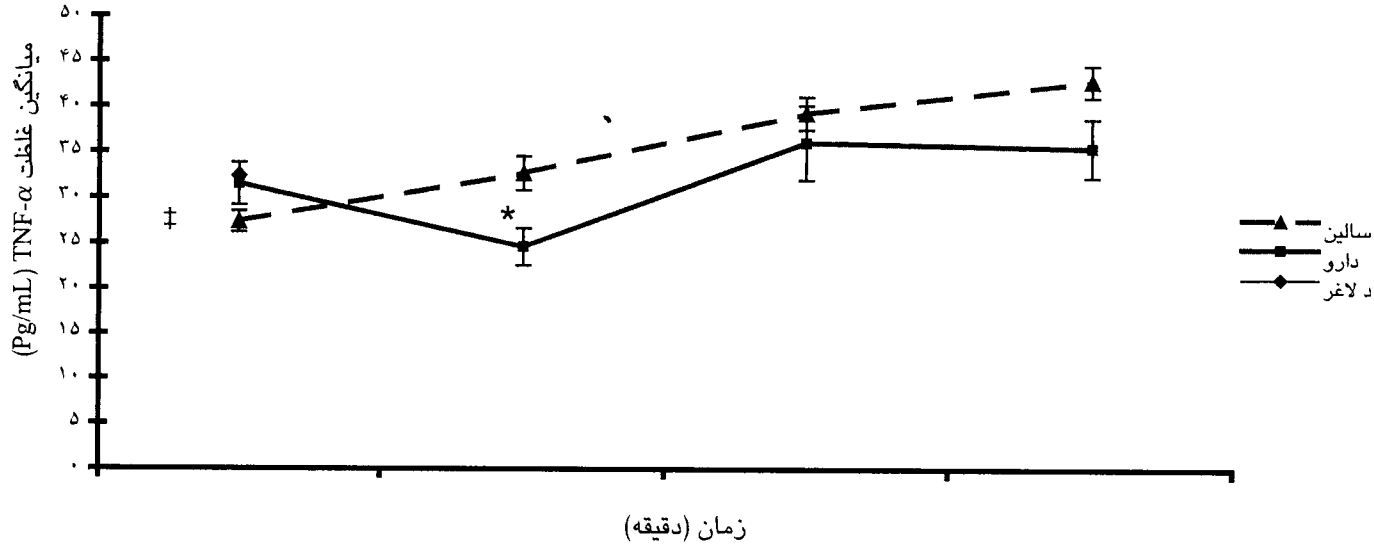


مقادیر به صورت Mean ± S.E.M نشان داده شده است.

* ($p<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه دریافت سالین

‡ ($p<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه شاهد لاغر در زمان صفر

نمودار۲-منحنی اثر تزریق سالین و دارو (یوهیمبین) بر میزان لپتین سرم در فواصل زمانی مختلف



مقادیر به صورت Mean±S.E.M نشان داده شده است.

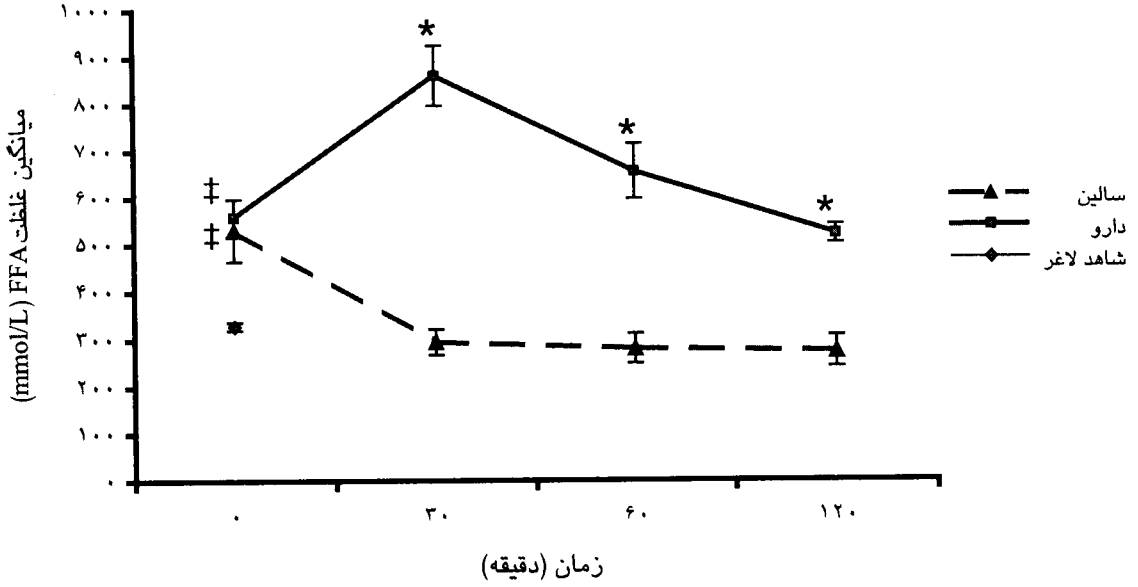
* ($p<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه دریافت سالین

‡($p<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه شاهد لاغر در زمان صفر

نمودار ۳- منحنی اثر تزریق سالین و دارو (یوهیمبین) بر میزان TNF-α سرم در فواصل زمانی مختلف

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]

magiran.com

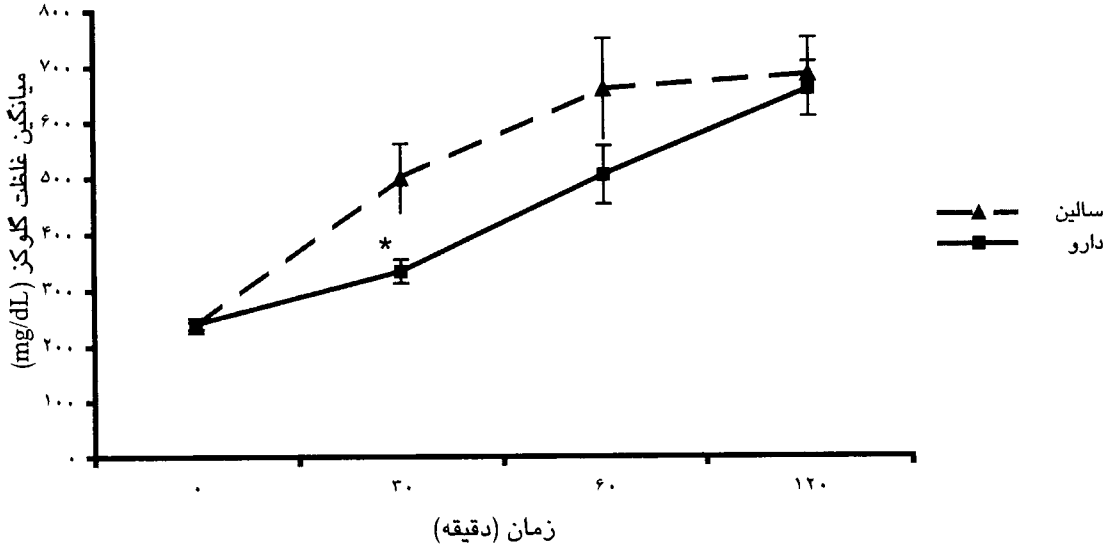


مقادیر به صورت Mean±S.E.M نشان داده شده است.

* ($p<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه دریافت سالین

‡ ($p<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه شاهد لاغر در زمان صفر

نمودار ۴- منحنی اثر تزریق سالین و دارو (یوهیمبین) بر میزان FFA سرم در فواصل زمانی مختلف



مقادیر به صورت Mean±S.E.M نشان داده شده است.

* ($p<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه دریافت سالین

نمودار ۵- منحنی اثر تزریق سالین و دارو (یوهیمبین) بر میزان گلوکز سرم در فواصل زمانی مختلف.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]

magiran.com

بحث

نتیجهٔ این تحقیق نشان داد همهٔ رت‌های چاق شدهٔ تحت رژیم دارای هیپرانسولینمی و هیپرلپتینمی، افزایش نسبی مقدار گلوکز در حالت ناشتا و افزایش میزان FFA بودند. همان گونه که انتظار می‌رفت میزان انسولین گروه چاق (دریافت سالین و دریافت دارو) نسبت به گروه شاهد لاغر به میزان معنی‌داری بالاتر بود و این احتمالاً به علت هیپرانسولینمی ناشی از چاقی است.

پانکراس دارای گیرنده‌های β- و α2- آدرنرژیک است. تحریک گیرنده‌های β باعث افزایشcAMP و افزایش ترشح انسولین و تحریک گیرنده‌های α2موجب کاهش cAMP و کاهش ترشح انسولین می‌شود.[۱۷] طبق برخی مطالعات، در چاقی نسبت گیرنده‌های α2/β و حساسیت و عمل گیرنده‌های α2-آدرنرژیک افزایش می‌یابد.[۲۰،۲۱] در این مطالعه، در گروه رت‌های دریافت‌کنندهٔ دارو، بعد از تزریق یوهیمبین به دلیل مهار α2-آدرنوسپتورها، میزان cAMP داخل سلولی افزایش یافت و در نتیجه انسولین به میزان زیادی در زمان‌های ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق افزایش پیدا نمود. در زمان ۱۲۰ دقیقه به علت حذف شدن اثر دارو میزان انسولین کاهش یافت. افزایش انسولین در گروه سالین اندک بود و این امر احتمالاً ناشی از درجاتی از فعالیت α2- آدرنوسپتورها در پانکراس است و به میزان مورد انتظار در افراد طبیعی که گیرنده‌های β- آدرنرژیک آنها تحریک می‌شود، نمی‌رسد (نمودار ۱).

تحقیقات مختلف نشان داده است بیان ژن لپتین و غلظت در گردش آن در افراد چاق بیشتر از افراد لاغر است و رابطهٔ مثبتی بین (BMI) و لپتین وجود دارد و میزان لپتین به موازات مقدار ذخایر آدیپوز افزایش می‌یابد.[۱۵،۱۶] همان گونه که انتظار می‌رفت، میزان لپتین در گردش خون، در زمان صفر، در گروه چاق (دریافت سالین و دارو) نسبت به گروه لاغر بسیار بالاتر بود و نشان می‌دهد هیپرلپتینمی معیار مناسبی از چاقی است. همچنین ارتباط بین هیپرانسولینمی و هیپرلپتینمی نشان دهندهٔ وجود احتمالی محور β- پانکراتیک - بافت آدیپوز است ولپتین و انسولین واسطه‌های آن می‌باشند. cAMP از تنظیم‌کننده‌های مهم لپتین است. وجود عناصر پاسخ‌دهنده به cAMP در ناحیهٔ flanking ′5ژن لپتین به اثبات رسیده است. افزایش cAMPموجب کاهش میزان بیان ژن لپتین و پروتئین در گردش آن می‌شود.[۱۵،۲۷،۲۸] در گروه دریافت سالین، افزایش خطی لپتین سرم تا ۱۲۰ دقیقه بیانگر کاهش cAMPداخل سلولی است. احتمالاً به علت افزایش تعداد یا حساسیت گیرنده‌های α2-آدرنرژیک، به دنبال استرس، گیرنده‌های α2-آدرنرژیک تحریک شده، میزان cAMP کاهش و در نتیجه غلظت لپتین افزایش یافته است. در گروه رت‌های دریافت‌کنندهٔ دارو، به دلیل مهار α2-آدرنوسپتورها، میزان cAMP افزایش و میزان لپتین در زمان ۳۰ کاهش یافت و پس از آن به علت حذف اثر دارو، میزان لپتین به سطح اولیهٔ خود باز می‌گشت (نمودار ۲).

TNF- α در بافت آدیپوز افراد چاق به میزان زیادی بیان می‌شود و بیان TNF-α با چاقی و سطح هیپرانسولینمی رابطهٔ مثبت دارد.[۶۸] در این آزمایش با وجود اینکه رت‌ها در طول آزمایش بیماری التهابی نداشتند، TNF-α در گروه لاغر نسبت به گروه چاق بالاتر بود. بنابراین احتمالاً TNF-α سرمی نمی‌تواند شاخص مناسبی از بافت چربی و چاقی باشد. این مسأله بیشتر به علت منشأ غیر آدیپوسیتی آن در هنگام نمونه‌برداری است. به هر حال مقدار پایین TNF-α اندازه‌گیری شده تا حدی نشان می‌دهد که منابع دیگر تولیدکنندهٔ TNF-α چندان فعال نبوده‌اند و TNF-α اندازه‌گیری شده، بیشتر ناشی از بافت آدیپوز است. نتایج چندین مطالعه نیز در این مورد مقادیر بالا، نرمال و پایین یا حتی غیرقابل سنجش TNF-α در گروه چاق را گزارش نموده‌اند.[۲۹] در گروه سالین، افزایش خطی TNF-α در ۱۲۰ دقیقه بیانگر کاهش cAMP داخل سلولی و احتمالاً افزایش حساسیت و فعالیت α2-آدرنوسپتورهاست. با ایجاد استرس گیرنده‌های α2-آدرنرژیک تحریک شده، میزان cAMP کاهش و در نتیجه غلظت TNF-α افزایش یافته است.

در گروه دارو، با مهار گیرنده‌های α2-آدرنرژیک، غلظت cAMP داخل سلولی افزایش و میزان TNF-α، همانند لپتین ۳۰ دقیقه بعد از تزریق کاهش یافت (نمودار ۳).

FFA، نشانگری از لیپولیز در بدن است و افزایش FFA نشان‌دهندهٔ افزایش لیپولیز است. از یک طرف چاقی همراه با افزایش تری‌گلیسرید بافت آدیپوز و مقاومت لیپولیتیک به کاتکولامین‌هاست و از طرف دیگر غلظت FFA و گلیسرول سیستمیک در افراد چاق نسبت به افراد لاغر بالاتر است و افراد چاق لیپولیز پایهٔ بالاتری نسبت به افراد لاغر دارند. علت این تناقض به درستی مشخص نیست. احتمالاً اندازهٔ

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]

آدیپوسیت‌ها اثر مهمی در میزان لیپولیز پایه دارد.[۱۷] همچنین می‌توان گفت با توجه به مقاومت به عمل لیپولیتیک کاتکولامین‌ها، افزایش لیپولیز پایه در این افراد ممکن است به دلیل مقاومت نسبت به اثر آنتی‌لیپولیتیک انسولین باشد. هیپرانسولینمی پایه ممکن است مکانیسمی برای پیشگیری از لیپولیز بیشتر باشد؛ بنابراین هیپرانسولینمی پایه که به نرمال کردن گلوکز کمک می‌کند، به کنترل فعالیت لیپولیتیک هم کمک می‌کند.[۳۰]

آنزیم تنظیم کنندهٔ لیپولیز، لیپاز حساس به هورمون (HSL) است. تحریک گیرنده‌های β-آدرنرژیک، موجب افزایش غلظت cAMP داخل سلولی و در نتیجه فعال شدن HSL و افزایش لیپولیز می‌شود در حالی که تحریک گیرنده‌های α2-آدرنرژیک باعث کاهش cAMP، مهار HSL و کاهش لیپولیز می‌شود.[۱۷] در آزمایش انجام شده تفاوت معنی‌داری بین میزان FFA گروه کنترل لاغر و چاق وجود داشت که نشان دهندهٔ لیپولیز پایهٔ بالاتر در گروه چاق است. در گروه دریافت سالین، کاهش شدید FFA سرم پس از ۳۰ دقیقه بیانگر کاهش cAMP داخل سلولی است. به عبارت دیگر پاسخ سمپاتیک در گروه سالین به احتمال قوی توسط α2-آدرنوسپتورها ارایه می‌شود. در گروه دارو با بلوکه کردن α2-آدرنوسپتورها، غلظت cAMP داخل سلولی بالا رفت و در نتیجه میزان لیپولیز و غلظت FFA ۳۰ دقیقه پس از تزریق دارو افزایش یافت. ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد، به علت کاهش اثر دارو، میزان FFA کاهش یافت (نمودار ۴).

سیستم عصبی سمپاتیک در تنظیم متابولیسم گلوکز نقش دارد. اپی‌نفرین از دو طریق باعث ایجاد هیپرگلیسمی می‌شود: ۱- افزایش تولید گلوکز توسط کبد؛ ۲- کاهش کلیرانس گلوکز.[۳۱]

افزایش تولید گلوکز توسط اپی‌نفرین دو فازی است. فاز اولیه با گلیکوژنولیز کبدی شروع و به دنبال آن فاز دوم با افزایش گلوکونئوژنز ادامه می‌یابد. در گروه شاهد افزایش خطی قند خون در ۱۲۰ دقیقه با وجود افزایش اندک انسولین، احتمالاً به علت افزایش اپی‌نفرین و در نتیجه افزایش تولید کبدی گلوکز، کاهش کلیرانس گلوکز و کاهش عملکرد انسولین است. علت دیگر افزایش قند خون می‌تواند افزایش میزان لپتین و TNF-α (که از عوامل ایجاد کنندهٔ مقاومت به انسولین‌اند) باشد. در گروه دارو نیز با وجود افزایش میزان انسولین، قندخون افزایش داشت ولی میزان گلوکز نسبت به گروه کنترل کمتر بود (نمودار ۵). احتمالاً افزایش قند خون به علت استرس موجود در هنگام کار و افزایش تولید گلوکز و کاهش کلیرانس گلوکز بوده است.

مهارگیرنده‌های α2-آدرنرژیک باعث افزایش انسولین و FFA و کاهش لپتین و TNF-α می‌شود. با توجه به نقش تنظیمی cAMP در تولید و ترشح انسولین، FFA، لپتین و TNF-αو با در نظر گرفتن نتایج حاصل از این تحقیق و با مقایسهٔ پارامترها در گروه دریافت سالین و دارو، مشخص می‌شود که احتمالاً حساسیت و عمل و تعداد گیرنده‌های α2-آدرنرژیک در چاقی افزایش می‌یابد.

ممکن است مهار α2- آدرنوسپتورها باعث افزایش عملکرد انسولین در مدل‌های چاق شود (عملکرد انسولین به واسطهٔ عوامل مترشحه از بافت آدیپوز مختل شده است) و چون مهار این گیرنده ترشح انسولین را نیز افزایش می‌دهد، ممکن است در بهبود بیماران مبتلا به NIDDM کمک نماید.

انجام مطالعات بیشتر بر مدل‌های چاق و لاغر جهت مقایسهٔ اثر دارو، استفاده از مقادیر مختلف دارو و اندازه‌گیری TNF-α بافتی (TNF-α سرمی نمی‌تواند به درستی بیانگر میزان ترشح و تولید آن در بافت آدیپوز باشد) برای تأیید این مطالب ضروری است.

سپاسگزاری

نویسندگان از جناب آقای دکتر بهرام یغمایی و جناب آقای دکتر مهدی هدایتی بابت همکاری و راهنمایی‌های گرانقدرشان کمال تشکر را دارند.

magiran.com
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]

magiran.com

References

1. Uysal KT, Wiesbrock SM, Hotamisligil GS. Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptors in TNF-alpha-mediated insulin resistance in genetic obesity. Endocrinology 1998; 139:4832-8.
2. Jung RT. Obesity as a disease. Br Med Bull 1997; 53:307-21.
3. Muscelli E, Camastra S, Gastaldelli A, Natali A, Masoni A, Pecori N, et al. Influence of duration of obesity on the insulin resistance of obese non-diabetic patients. Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22:262-7.
4. Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. Endocr Rev 1998;19: 477-90.
5. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. J Clin Invest 1995; 95:2409-15.
6. Hotamisligil GS. The role of TNFalpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. J Intern Med 1999; 245:621-5.
7. Cooney GJ, Storlien LH. Insulin action, thermogenesis and obesity. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1994; 8:481-507.
8. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. Semin Cell Dev Biol 1999; 10:19-29.
9. Hauner H, Petruschke T, Russ M, Rohrig K, Eckel J. Effects of tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture. Diabetologia 1995; 38:764-71.
10. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107:119-25.
11. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. J Clin Invest 1994; 94:1543-9.
12. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. Science 1996; 271:665-8.
13. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:4080-2.
14. Blum WF, Englaro P, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W. Human and clinical perspectives on leptin. Proc Nutr Soc 1998; 57:477-85.
15. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. Clin Endocrinol (Oxf) 1998; 49:551-67.
16. Girard J. Is leptin the link between obesity and insulin resistance? Diabetes Metab 1997; 23:16-24.
17. Large V, Arner P. Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity diabetes, and hyperlipidaemia. Diabetes Metab 1998; 24:409-18.
18. Penicaud L, Cousin B, Leloup C, Atef N, Casteilla L, Ktorza A. Changes in autonomic nervous system activity and consecutive hyperinsulinaemia: respective roles in the development of obesity in rodents. Diabetes Metab 1996; 22:15-24.
19. Moratinos J, Carpene C, de Pablos I, Reverte M. Role of alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors in catecholamine-induced hyperglycaemia, lipolysis and insulin secretion in conscious fasted rabbits. Br J Pharmacol 1988; 94:299-310.
20. Arner P. Adrenergic receptor function in fat cells. Am J Clin Nutr 1992; 55:228S-236S.
21. Valet P, Grujic D, Wade J, Ito M, Zingaretti MC, Soloveva V, et al. Expression of human alpha 2-adrenergic receptors in adipose tissue of beta 3-adrenergic receptor-deficient mice promotes diet-induced obesity. J Biol Chem 2000; 275:34797-802.
22. Taouis M, Berlan M, Montastruc P, Lafontan M. Mechanism of the lipid-mobilizing effect of alpha-2 adrenergic antagonists In the dog. J Pharmacol Exp Ther 1988; 247:1172-80.
23. Galitzky J, Taouis M, Berlan M, Riviere D, Garrigues M, Lafontan M. Alpha 2-antagonist compounds and lipid mobilization: evidence for a lipidmobilizing effect of oral yohimbine in healthy male volunteers. Eur J Clin Invest 1988;18:587-94.
24. Zahorska-Markiewicz B, Kucio C, Piskorska D. Adrenergic control of lipolysis and metabolic responses in obesity. Horm Metab Res 1986; 18:693-7.
25. Schmidt ME, Goldstein DS, Schouten JL, Matochik JA, Kim HG, Potter WZ. Acute alpha 2 blockade by idazoxan increases insulin and lowers plasma glucose during positron emission tomography. Psychopharmacol Bull 1997; 33:253-9.
26. Devic D, Stankovic H, Boskovic K. A method for determination of free fatty acids in serum. Clin Chim Acta 1973; 45:55-9.
27. Donahoo WT, Jensen DR, Yost TJ, Eckel RH. Isoproterenol and somatostatin decrease plasma leptin in humans: a novel mechanism regulating leptin secretion. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:4139-43.
28. Servais I, Reul BA, Detry R, Brichard SM. Multihormonal control of ob gene expression and leptin secretion from cultured human visceral adipose tissue: increased responsiveness to glucocorticoids in obesity. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:902-10.
29. Pincelli AI, Brunani A, Scacchi M, Dubini A, Borsotti R, Tibaldi A, et al. The serum concentration of tumor necrosis factor alpha is not an index of growth-hormone- or obesity-induced insulin resistance. Horm Res 2001; 55:57-64.
30. Horowitz JF, Klein S. Whole body and abdominal lipolytic sensitivity to epinephrine is suppressed in upper body obese women. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 278:E1144-52.
31. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. Diabetologia 2000; 43:533-49.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]