Molecular mechanism of insulin resistance

M. Honardoost* MR. Sarookhani** E. Arefian***

*Ph.D. Student of Molecular Medicine, Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
**Associate Professor of Biotechnology, Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
***Assistant Professor of Virology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

Abstract

Type 2 diabetes is of particular importance as one of the main causes of cardiovascular diseases, renal dysfunction and their related mortality. Two main characteristics of the disease are insulin secretion defects and insulin resistance. It seems that insulin resistance is a key trigger in the pathogenesis of the disease. It is reasonable to think about how to prevent the incidence of type 2 diabetes, reduce its severity and morbidity and to postpone the disease onset by studying the molecular mechanism of insulin resistance in order to inhibit or reduce the driving proteins behind insulin resistance and to find appropriate therapeutic approaches especially based on RNAs regulating gene expression.

This review focuses on recent published molecular findings about occurrence of insulin resistance using genetic databases such as KEGG GENES and OMIM to introduce the trigger mechanism of type 2 diabetes.

Keywords: Insulin Resistance, Type 2 Diabetes Mellitus, Molecular Medicine

Corresponding Address: Mohammad Reza Sarookhani, Department of Laboratory Sciences, School of Paramedical Sciences, Qazvin University of Medical Sciences, Shahid Bahonar Blvd., Qazvin, Iran
Email: mrsarookhani@qums.ac.ir
Tel: +98-28-33336001
Received: 26 Dec 2013
Accepted: 11 May 2014

مکانیسم مولکولی ایجاد مقاومت به انسولین

مریم هنردوست* دکتر محمد رضا ساروخانی** دکتر احسان عارفیان***

* دانشجوی دکترای پزشکی مولکولی مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
** دانشیار بیوتکنولوژی مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
*** استادیار ویروس‌شناسی پردیس علوم پایه دانشگاه تهران

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، بلوار شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پیراپزشکی، گروه علوم آزمایشگاهی، تلفن ۳۳۳۳۶۰۰۱- ۰۲۸
Email: mrsarookhani@qums.ac.ir
تاریخ دریافت: ۹۲/۱۰/۵ تاریخ پذیرش: ۹۳/۲/۲۱

چکیده

دیابت نوع دو به عنوان یکی از اصلی‌ترین عوامل بیماری‌های قلبی- عروقی و کلیوی و مرگ و میر ناشی از آن‌ها، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. دو مشخصه اصلی این بیماری نقص در ترشح انسولین و ایجاد مقاومت به انسولین است که به نظر می‌رسد ایجاد مقاومت به انسولین آغازکننده سیر بیماری‌زایی باشد. بنابراین منطقی است با بررسی دقیق مکانیسم مولکولی ایجاد مقاومت به انسولین، به منظور مهار یا کاهش پروتئین‌های پیش برنده سیر مقاومت به هورمون راه کارهای مناسب درمانی به خصوص با پایه RNAهای تنظیم‌کننده بیان ژن یافت و به توقف بروز بیماری دیابت نوع دو، کاهش شدت و عوارض آن یا به تعویق انداختن زمان بروز علایم اندیشید. در این مقاله سعی شده است با تکیه بر آخرین یافته‌های مولکولی منتشر شده در زمینه چگونگی رخداد حالت مقاومت به انسولین و استفاده از بانک‌های اطلاعاتی ژنتیکی و مولکولی نظیر KEGG و OMIM، به معرفی مکانیسم آغازکننده بیماری دیابت نوع دو پرداخته شود.

کلیدواژه‌ها: مقاومت به انسولین، دیابت ملیتوس نوع دو، پزشکی مولکولی

مقدمه:

با افزایش شیوع دیابت در سراسر جهان انتظار می‌رود این بیماری به عنوان یکی از عوامل اصلی بیماری‌زایی و مرگ و میر باقی بماند.[۱-۳] دیابت شیرین به عنوان شایع‌ترین بیماری غدد داخلی، به نوع یک و دو طبقه‌بندی می‌شود.[۱و۳] دیابت نوع دو شامل گروه ناهمگونی از اختلال‌ها است که به طور معمول با درجه‌های متفاوتی از مقاومت به انسولین (در بافت‌های هدف انسولین)، اختلال در ترشح انسولین و افزایش تولید گلوگز مشخص می‌شوند.[۳و۴] این اختلال‌ها به دلیل عملکرد نامناسب سلول‌های پانکراس و ناکافی بودن میزان انسولین اتفاق می‌افتند.[۵و۶]

با توجه به شیوع چاقی و کاهش میزان فعالیت بدنی انتظار می‌رود سرعت وقوع دیابت نوع دو بیش از نوع یک باشد. در سال ۲۰۱۰ نزدیک به ۲۲۰ میلیون نفر مبتلا به دیابت نوع دو گزارش شدند که نسبت به سال ۲۰۰۱، حدود ۵۰ درصد افزایش داشته است و تخمین زده می‌شود که این عدد تا سال ۲۰۳۰ از مرز ۳۶۶ میلیون نفر نیز بگذرد.[۷و۸]

مهم‌ترین اختلالی که در بروز دیابت نوع دو نقش دارد، ایجاد مقاومت به انسولین (عدم پاسخ به میزان طبیعی انسولین در گردش خون) و ترشح غیرطبیعی انسولین است.[۹] اصلی‌ترین عوامل ایجاد دیابت نوع دو عبارتند از: مقاومت به انسولین به دلیل نقص در پیام‌رسانی انسولین، تغییر در بیان پروتئین یا ژن‌های هدف انسولین، سایر نقص‌های متابولیکی و تقابل با سایر هورمون‌ها.[۱۰] به نظر می‌رسد مقاومت به انسولین بر اختلال ترشح آن

تقدم دارد و این پدیده اغلب ۱۰ تا ۲۰ سال قبل از بروز علایم دیابت نوع دو ایجاد می‌شود. تاکنون یک یا دو ژن اصلی و تعداد زیادی ژن فرعی در بیماری‌زایی دیابت دو دخیل شناخته شده‌اند، اما ارتباط کامل آن‌ها هنوز شناسایی نشده است. ژن‌های دخیل در پیام‌رسانی انسولین، انتقال گلوگز، ساخت گلیکوژن، جذب و ساخت اسید چرب و تمایز سلول‌های چربی از جمله ژن‌های صلاحیت‌دار به شمار می‌روند.[۵] در این میان حدود یازده ژن با ایجاد حساسیت به انسولین مرتبط شناخته شده‌اند که بروز پلی‌مورفیسم در آن‌ها میزان حساسیت به انسولین را متأثر می‌کند.[۱۱] با این حال، جزئیات دقیق مکانیسم مولکولی رخداد مقاومت به انسولین در پرده‌ای از ابهام قرار دارد. در این مطالعه مروری نظام‌مند سعی شده است تا با تکیه بر آخرین یافته‌های منتشر شده در زمینه عوامل مؤثر در ایجاد مقاومت به انسولین به عنوان اولین مرحله ایجاد بیماری دیابت نوع دو، به معرفی دقیق‌تر نحوه بروز این پدیده پرداخته شود.

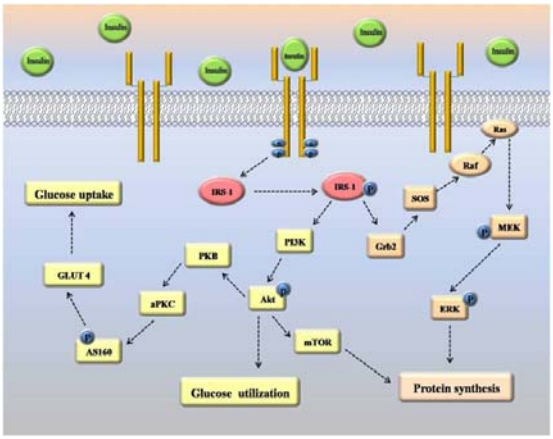
❋ مواد و روش‌ها:

در این پژوهش مروری نظام‌مند با مطالعه بیش از پنجاه مقاله معتبر علمی (۲۰۱۰ تا ۲۰۱۳) با موضوع دیابت نوع دو، ژن‌های درگیر در فرایند ایجاد بیماری و نقش miRNA در مسیر بیماری‌زایی و همچنین استفاده از بانک‌های اطلاعاتی ژنتیکی و مولکولی متعدد نظیر OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) و KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)، ارتباط میان مطالعه‌های ژنتیکی و یافته‌های مولکولی و مسیر بروز مقاومت به انسولین در مقیاس سلولی بررسی شد.

مکانیسم‌های مولکولی ایجاد مقاومت به انسولین:

اختلال در نقل و انتقال مولکول GLUT4

(Glucose transporter type 4) – انسولین سه بافت هدف را نشانه‌گیری می‌کند: عضلات اسکلتی، بافت چربی و کبد. شکل ۱ مسیر پیام‌رسانی درون سلولی هورمون انسولین را در بافت هدف نمایش می‌دهد.



شکل ۱- مسیر پیام‌رسانی هورمون انسولین در بافت‌های هدف

جذب گلوگز در سلول‌های هدف هورمون انسولین، توسط ناقل قندی GLUT4 انجام می‌شود. در سلول تحریک نشده با هورمون، مولکول‌های GLUT4 درون وزیکول‌های خاصی در محیط سیتوپلاسم محصور هستند و به طور دایمی به صورت اندوزومی میان سطح ترانس گلژی و عوامل توبولو وزیکولار در رفت و آمدند.[۱۱] به دنبال ترشح انسولین، وزیکول‌های حاوی ذخایر GLUT4 به صورت فیزیکی به سطح غشا پلاسمایی سلول منتقل و متصل می‌شوند تا به جذب بیش‌تر گلوگز توسط سلول کمک کنند. انسولین با فعال کردن فسفو اینوزیتید -۳ کیناز کلاس I (PI3K) ، PIP2 (Phosphatidylinositol 4 , 5 bisphosphate) را به PIP3 (Phosphatidylinositol 3,4,5 trisphosphate) تبدیل می‌کند و واسطه‌های سیتوزولی دیگری نظیر PDK1 (Phosohoinositide - dependent) AKT , (Protein kinase B) AS160 , (Rab - GTPase activating protein) و پروتئین کینازهای C اتیپیکال را فعال می‌کند.[۱۱] بروز تغییر در میزان بیان یا ترکیب شیمیایی هر کدام از مولکول‌های شرکت‌کننده در این مسیر می‌تواند در بروز بیماری دخیل باشد. فسفوریله شدن AS160 باعث افزایش انتقال GLUT4 به سطح سلولی می‌شود، در حالی‌که در عضله افراد دیابتی میزان نوع فسفوریله شده آن کاهش می‌یابد.[۱۲] با بررسی میزان بیان

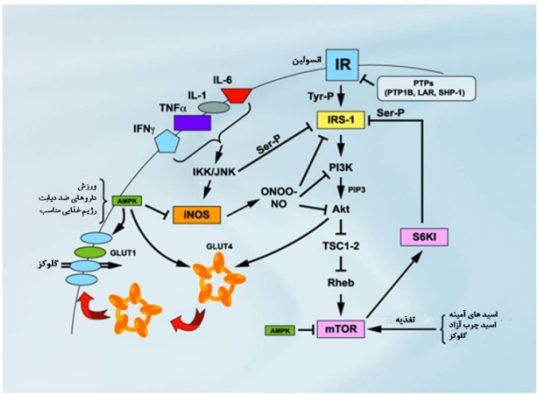
GLUT4 در افراد مبتلا به دیابت نوع دو مشاهده شده است که بیان پروتئین در سطح طبیعی وجود دارد، اما میزان انتقال آن به سطح سلول کاهش یافته است[۱۳] در حالت طبیعی در بسیاری از سلول‌ها نظیر سلول‌های عضلات اسکلتی، فعالیت PI3K به فعال شدن عامل تعویض نوکلئوتید گوانین GEF برای Rac1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1) (GTPaseهای کوچک خانواده Rho) می‌انجامد که در متحرک کردن اکتین اسکلت سلولی و تسهیل حمل و نقل GLUT4 دخالت دارد. از سوی دیگر وزیکول‌های حاوی GLUT4 با PIP3 و پروتئین ۲ غشایی همراه وزیکول یا VAMP2 (Vesicle-associated membrane protein 2) همراه هستند تا فرایند انتقال و اتصال به سطح سلول را انجام دهند.[۱۴و۱۵] نقص در این دو پروتئین می‌تواند انتقال GLUT4 به سطح سلول و جذب گلوکز را تحت تأثیر قرار دهد و در نهایت عملکرد هورمون انسولین را مختل کند. وجود Rac1 در سلول عضلانی برای این انتقال ضروری است. عضلاتی که فاقد بیان Rac1 باشند قادر به بازآرایی اکتین اسکلت سلولی نیستند و در نتیجه انتقال GLUT4 وابسته به ترشح انسولین به سطح سلول متوقف می‌شود.[۱۱] اما مسیر اگزوسیتوز اکتینی GLUT4 تحریک شده از طریق انسولین، در سلول‌های چربی متفاوت است. در بافت چربی، پروتئین‌های TC10 و N-WASP (Neural wiskott-aldrich syndrome protein) و فودرین به جای Rac1 در نقل و انتقال GLUT4 از طریق اکتین اسکلت سلولی شرکت دارند. پس دور از ذهن نیست که نقص در هر یک از اجزای شرکت‌کننده در حمل ناقلین گلوکز به سطح سلول بتواند سرآغاز فرایند ایجاد مقاومت به انسولین در بافت هدف هورمون باشد.

چاقی– چاقی، به خصوص نوع احشایی و مرکزی در مبتلایان به دیابت نوع دو بسیار شایع است و یک سوم افراد چاق به دیابت نوع دو دچار می‌شوند.[۴و۱۶] تجمع بافت چربی به خصوص در ناحیه شکمی و عدم تعادل در جذب انرژی و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب، نقش مستقیمی در ایجاد مقاومت به انسولین دارد.[۲]

چربی، تغذیه و فعال شدن مسیر mTOR

(Mammalian target of rampamycine**)** – مشخصه دیابت پیشرونده، عملکرد و تنظیم نامناسب بافت چربی و متابولیسم چربی‌هاست که همراه با عملکرد نامناسب سلول‌های بتای پانکراس دو عارضه اساسی دیابت نوع دو هستند.[۱۷]

مطالعه‌های اخیر نشان داده‌اند فعال شدن مسیر پروتئین کیناز mTOR که مسیر هماهنگ‌کننده پیام‌های تغذیه‌ای و هورمونی است، می‌تواند به ایجاد مقاومت به انسولین ختم شود.[۱۸] mTOR با فسفوریله کردن سرین‌های موجود روی اولین سوبسترای انسولین یا IRS-1 (Insulin receptor substrate 1) مانع فعال‌سازی PI3K و AKT از طریق IRS-1 می‌شود و این دو مولکول اجرایی فعالیت متابولیکی هورمون انسولین را غیرفعال می‌کنند.[۱۸] این حالت در سلول‌های عضلانی، چربی و کبدی دیده شده و در بافت کبد و عضله رت هم به اثبات رسیده است.[۱۹-۲۲] به نظر می‌رسد مسیر mTOR و عضو اجرایی آن یا S6K1 (Ribosomal protein S6 kinase beta 1) در حیوان‌های مدل بیان بالایی داشته و این حیوان‌ها به طور ژنتیکی یا از طریق رژیم غذایی به چاقی مرتبط با مقاومت به انسولین مبتلا شده‌اند. (شکل شماره ۲).[۱۸و۲۱]



شکل ۲- واسطه‌های مولکولی دخیل در ایجاد فرایند مقاومت به انسولین در بافت هدف و مسیر مهارکننده بیماری

اسید آمینه سرین موقعیت ۱۱۰۱ در مولکول IRS-1 به عنوان هدف مولکولی S6K1 در کبد حیوان‌های چاق و عضله انسان‌ها شناخته شده است و می‌تواند در آینده به عنوان ابزار تشخیصی و درمانی این بیماری مورد توجه قرار گیرد.[۲۳] اسیدهای چرب آزاد می‌توانند با تغییر در میزان بیان گیرنده انسولین یا اتصال هورمون به آن و تأثیر بر فعالیت تیروزین کینازی گیرنده، به ایجاد حالت مقاومت به انسولین کمک کنند. افزایش چربی آزاد با به کارگیری پروتئین کیناز C اپسیلون و همکاری عامل رونویسی HMGA (High mobilitygroup protein with AT-hook) باعث محدودیت در عملکرد SP1 (Specificity protein 1) و CEBP (CCAAT enhancer-binding protein) روی پروموتر ژن گیرنده انسولین می‌شود و در نهایت با تغییر بیان گیرنده انسولین و کاهش حضور آن در سطح سلول، مقاومت به هورمون را پدید می‌آورد. از سوی دیگر مصرف چربی اشباع شده فعالیت AKT-PKC وابسته به انسولین را متوقف می‌کند و باعث افزایش میزان سرامید و دی اسیل گلیسرول در کشت سلول‌های عضلانی می‌شود.[۲۴] مطالعه‌ها نشان داده‌اند به دلیل مصرف بالای مواد پرچرب، الدئیدهای فعال عضله اسکلتی مانند ۴- هیدروکسی نوننال (HNE)- که به عنوان نشانه زیستی پراکسیداسیون چربی معرفی شده‌اند- با تجمع چربی در سلول‌های عضلانی افراد کم تحرک همراه می‌شوند. این میزان در حالت مقاومت به انسولین و بیماران دیابتی افزایش می‌یابد و رابطه معنی‌داری را نشان می‌دهد.[۱۴و۱۵و۲۵] میزان بالای اسید چرب آزاد می‌تواند به کاهش عملکرد هگزوکیناز II و گلوگز ۶ فسفاتاز عضلانی نیز منجر شود[۲۶و۲۷] و به نوبه خود مقاومت به هورمون انسولین را در کبد یا سراسر بدن ایجاد کند.[۱۳و۲۸]

پروتئین کیناز C اتیپیکال (aPKC)- به نظر می‌رسد میان این دسته از آنزیم‌ها و مقاومت به انسولین القا شده توسط اسید چرب آزاد ارتباط خاصی وجود داشته باشد. مصرف چربی در موش صحرایی و انسان باعث جذب نامناسب گلوگز وابسته به انسولین در عضله و فعالیت هم‌زمان پروتئین کیناز C تتا و پروتین کیناز C گاما می‌شود که به همراه پروتئین کیناز C دلتا ایزوفرم‌های اتیپیکال هستند. پروتئین کیناز C دلتا یکی از اهداف فسفوریلاسیون گیرنده انسولین در موقعیت سرین است و افزایش آن فسفوریلاسیون تیروزین گیرنده انسولین (آغازکننده مسیر پیام‌رسانی هورمون) را کاهش و میزان اثربخشی هورمون انسولین را تغییر می‌دهد.[۱۸]

ادیپوکاین‌ها- آدیپوکاین‌های خاص از جمله IL-6 و TNFα نیز به دلیل دخالت در بروز مقاومت به انسولین، در بیماری‌زایی دخالت دارند.[۹] این مولکول‌ها با راه‌اندازی مسیرهای پیام‌رسانی خود، مولکول‌هایی نظیر JNK (Nterminal kinase C-Jun) و IKK (IκB kinase) را فعال می‌کنند. JNK و IKK می‌توانند با افزایش فرایند فسفوریلاسیون سرین IRS-1 یا از طریق افزایش رونویسی از ژن‌های التهابی نظیر iNOS مقاومت به انسولین را ایجاد کنند. فعالیت iNOS، میزان تولید اکسید نیتروژن و مشتقات فعال پیروکسی نیتریت را بالا می‌برد. اکسید نیتروژن و پیروکسی نیتریت باعث مختل شدن مسیر پیام‌رسانی انسولین از طریق نیتراته کردن یا نیتروزیلاسیون IRS-1, PI3K وAKT می‌شوند که این مولکول‌ها کلید انتقال GLUT4 به سطح سلول و در نهایت جذب قند توسط میوسیت‌ها هستند (شکل شماره ۲).[۹] البته در مورد نقش IL-6 و TNFα شبهه‌هایی وجود دارد.

کیناز Rho (ROCK: Rho-associated protein kinase)- Rho کینازها، سرین یا پروتئین کینازهای وابسته به GTP هستند که در دسته همولوگ‌های وابسته به Ras طبقه‌بندی می‌شوند. ارتباط نزدیکی میان Rho کیناز و IRS-1 وجود دارد؛ به نحوی که کاهش آن به کاهش میزان IRS-1 و در نهایت کاهش فعالیت PI3K در بافت چربی و عضله منجر می‌شود. با حذف ژن ROCK در موش به دلیل اختلال در فسفوریله شدن تیروزین IRS-1 مقاومت به انسولین در کل بدن حیوان ایجاد می‌شود.[۱۱]

مولکول‌های پروتئین فسفاتاز و لیپید فسفاتاز- فسفوریله شدن تیروزین کلید اصلی راه‌اندازی مسیر پیام‌رسانی انسولین محسوب می‌شود، بنابراین پروتئین فسفاتازها به عنوان مهم‌ترین مهارکننده‌های این مسیر به شمار می‌آیند. در بررسی‌های گذشته به نقش فسفاتازهای PTP1B (Protein-tyrosin-phosphatase 1B) و LAR (Leukocyte antigen-related protein) در مهار فعالیت کیناز گیرنده انسولین در کبد و بافت‌های محیطی هدف هورمون انسولین اشاره شده است.[۲۹و۳۰] PTP1B و LAR در کبد افراد دیابتی تا سه برابر افزایش می‌یابند و در بافت عضله و چربی نیز بیان بالایی دارند. اما به نظر می‌رسد تنها در کبد و عضله مقاومت به انسولین ایجاد می‌کنند.[۱۱] اخیراً گزارش‌هایی مبنی بر نقش فسفاتاز SHIP به عنوان مهارکننده جدید مسیر پیام‌رسانی هورمون در کبد و عضله اسکلتی به چاپ رسیده است. موش‌های مدل فاقد SHIP به قند مقاوم هستند و به انسولین حساسیت قابل ملاحظه‌ای دارند که به افزایش عملکرد پیام‌رسانی انسولین از مسیر IRS-PI3K-AKT در کبد و عضله منجر می‌شود. به نظر می‌رسد SHIP با مهار تولید PIP3 فعالیت مهاری خود را انجام می‌دهد. فسفولیپاز لیپیدی PTEN (Phosphatase and tensin homologe) نیز آنتاگونیست PI3K است و از این مسیر به مهار فعالیت پیام‌رسانی هورمون می‌پردازد.[۲۶]

miRNA - نقش miRNA و همراهی آن با دیابت نوع دو نخستین بار در سال ۲۰۰۴ بررسی شد و به نظر می‌رسد به دلیل چند سیستمی و چند عاملی بودن بیماری، miRNAهای بیش‌تری نیز شناسایی شوند.[۶]

miRها دسته‌ای از RNAهای کوچک با طول ۱۸ تا ۲۲ نوکلئوتید هستند و ۱ تا ۳ درصد ژنوم را شامل می‌شوند. آن‌ها می‌توانند بیان ۳۰ درصد ژن‌ها را از طریق مکانیسم‌های تنظیمی منفی (تخریب، دآدنیله کردن mRNA یا مهار ترجمه) کنترل کنند.[۱۶و۳۱و۳۲] وجود miRNA برای موارد زیر ضروری است: تکامل پانکراس، تنظیم ترشح انسولین تحریک شده توسط گلوگز، کاتابولیسم اسیدهای آمینه، ساخت اسید چرب در سلول‌های کبد، تمایز سلول‌های β پانکراس و عوامل درگیر در اگزوسیتوز انسولین، تمایز بافت چربی و میوبلاست و میوژنز.[۳۳] به عنوان مثال در مطالعه‌ای بر روی افراد مبتلا به دیابت دو در یک دوره ۱۰ ساله قبل و بعد از علایم بیماری، تعداد ۱۳ miRNA متفاوت با نمونه‌های کنترل گزارش شد که قبل و بعد از بروز علایم بیان متفاوتی را در ۷۰ درصد افراد مبتلا نشان دادند.[۶]

❋بحث و نتیجه‌گیری:

شناسایی ارتباط میان miRNAهای کلیدی که ژن‌های حساس و دخیل در بیماری‌زایی دیابت نوع دو را کنترل می‌کنند از نظر بالینی بسیار مهم است؛ زیرا علاوه بر شناخت صحیح و روشن مسیر بیماری‌زایی دیابت نوع دو، راه را برای شناسایی روش‌های پیشگیری یا درمانی هموار می‌سازد. همچنین معرفی دقیق miRNAهای مرتبط با ژن‌های مداخله‌کننده در بیماری به خصوص ایجاد مقاومت به انسولین (به عنوان سر منشاء ایجاد بیماری) می‌تواند استفاده از آن‌ها را به عنوان نشانه‌های زیستی تشخیص دقیق بیماری اعتبار ببخشد.[۳۲و۳۴] با توجه به این که در برخی بررسی‌ها به حرکت ترانس miRNAها از بافت تولیدی به بافت هدف نیز اشاره شده است، می‌توان با استفاده از miRNAهای کلیدی روش‌های درمانی با حداقل تهاجم را جهت جلوگیری از پیشرفت بیماری عرضه داشت.[۳۵]

❋ مراجع:

1. Keshavarz B, Ziaee A, Javadi A, et al. Comparison of insulin secretion and resistance in patients with acute coronary syndrome. JQUMS 2008; 12 (3): 7-14 [In Persian]

2. Vinciguerra F, Baratta R, Farina MG, et al. Very severely obese patients have a high

prevalence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Acta Diabetol 2013 Jun; 50 (3): 443-9
3. Honardoost M, Sarookhani MR, Arefian E, Soleimani M. Insulin Resistance Associated Genes and miRNAs. Appl Biochem Biotechnol. 2014 Jul 2. [Epub ahead of print] PMID: 24984602
4. Gharavi A, Haja Agha Mohammadi AA, Ziaee A, et al. Investigation of insulin resistance in patients with liver cirrhosis and its relationship with severity of disease. JQUMS 2009; 14: 20-5 [In Persian]
5. Watanabe RM. The genetics of insulin resistance: Where's Waldo? Curr Diab Rep 2010 Dec; 10 (6): 476-84
6. Guay C, Roggli E, Nesca V, Jacovetti C, Regazzi R. Diabetes mellitus, a microRNA-related disease? Transl Res. 2011 Apr; 157 (4): 253-64
7. Schafer SA, Machicao F, Fritsche A, et al. New type 2 diabetes risk genes provide new insights in insulin secretion mechanisms. Diabetes Res Clin Pract 2011 Aug; 93 Suppl 1: S9-24
8. Rathmann W, Giani G. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004 Oct; 27 (10): 2568-9
9. Dunmore SJ, Brown JE. The role of adipokines in beta-cell failure of type 2 diabetes. J Endocrinol 2013 Jan 2; 216 (1): T37-45
10. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest 2000 Jul; 106 (2): 171-6
11. Balamatsias D, Kong AM, Waters JE, et al. Identification of P-Rex1 as a novel Rac1-guanine nucleotide exchange factor (GEF) that promotes actin remodeling and GLUT4 protein trafficking in adipocytes. J Biol Chem 2011 Dec 16; 286 (50): 43229-40
12. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell 2012 Mar 2; 148 (5): 852-71
13. Guthrie RM. Evolving therapeutic options for type 2 diabetes mellitus: an overview. Postgrad Med 2012 Nov;124 (6): 82-9
14. Schwenk RW, Angin Y, Steinbusch LK, et al. Overexpression of vesicle-associated membrane protein (VAMP) 3, but not VAMP2, protects glucose transporter (GLUT) 4 protein translocation in an in vitro model of cardiac insulin resistance. J Biol Chem 2012 Oct 26; 287 (44): 37530-9
15. Chiu TT, Patel N, Shaw AE, et al. Arp2/3- and cofilin-coordinated actin dynamics is required for insulin-mediated GLUT4 translocation to the surface of muscle cells. Mol Biol Cell 2010 Oct 15; 21 (20): 3529-39
16. Pandey AK, Agarwal P, Kaur K, Datta M. MicroRNAs in diabetes: tiny players in big disease. Cell Physiol Biochem 2009; 23 (4-6): 221-32
17. Rao X, Zhong J, Xu X, et al. Exercise Protects against diet-induced insulin resistance through downregulation of protein kinase Cβ in mice. PLoS One 2013 Dec 9; 8 (12): e81364
18. Bhattacharya S, Dey D, Roy SS. Molecular mechanism of insulin resistance. J Biosci 2007 Mar; 32 (2): 405-13
19. Khamzina L, Veilleux A, Bergeron S, Marette A. Increased activation of the mammalian target of rapamycin pathway in liver and skeletal muscle of obese rats: possible involvement in obesity-linked insulin resistance. Endocrinology 2005 Mar; 146 (3): 1473-81
20. Tremblay F, Gagnon A, Veilleux A, et al.

Activation of the mammalian target of rapamycin pathway acutely inhibits insulin signaling to Akt and glucose transport in 3T3-L1 and human adipocytes. Endocrinology 2005 Mar; 146 (3): 1328-37

21. Bae EJ, Xu J, Oh DY, et al. Liver-specific p70 S6 kinase depletion protects against hepatic steatosis and systemic insulin resistance. J Biol Chem 2012 May 25; 287 (22): 18769-80

22. Veilleux A, Houde VP, Bellmann K, Marette A. Chronic inhibition of the mTORC1/S6K1 pathway increases insulin-induced PI3K activity but inhibits Akt2 and glucose transport stimulation in 3T3-L1 adipocytes. Mol Endocrinol 2010 Apr; 24 (4): 766-78

23. Zhang J, Gao Z, Yin J, et al. S6K directly phosphorylates IRS-1 on Ser-270 to promote insulin response to TNF-(alpha) signaling through IKK2. J Biol Chem 2008 Dec 19; 283 (51): 35375-82

24. Toledo K, Aranda M, Asenjo S, et al. Unsaturated fatty acids and insulin resistance in childhood obesity. J Pediatr Endocrinol Metab 2014 May 1; 27 (5-6): 503-10

25. Ingram KH, Hill H, Moellering DR, et al. Skeletal muscle lipid peroxidation and insulin resistance in humans. J Clin Endocrinol Metab 2012 Jul; 97 (7): E1182-6

26. Choi K, Kim YB. Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. Korean J Intern Med 2010 Jun; 25 (2): 119-29

27. Shinozaki S, Choi CS, Shimizu N, et al. Liver-specific inducible nitric-oxide synthase expression is sufficient to cause hepatic insulin resistance and mild hyperglycemia in mice. J Biol Chem 2011 Oct 7; 286 (40): 34959-75

28. Li H, Lee J, He C, et al. Suppression of the mTORC1/STAT3/Notch1 pathway by activated AMPK prevents hepatic insulin resistance induced by excess amino acids. Am J Physiol Endocrinol Metab 2014 Jan 15; 306 (2): E197-209

29. Tsou RC, Bence KK. The genetics of PTPN1 and obesity: insights from mouse models of tissue-specific PTP1B deficiency. J Obes 2012; 2012: 926857

30. Tsou RC, Bence KK. Central regulation of metabolism by protein tyrosine phosphatases. Front Neurosci 2013 Jan 7; 6: 192

31. Esguerra JL, Bolmeson C, Cilio CM, Eliasson L. Differential glucose-regulation of microRNAs in pancreatic islets type 2 diabetes model Goto-Kakizaki rat. PLoS One 2011 Apr 7; 6 (4): e18613

32. Arefian E, Kiani J, Soleimani M, et al. Analysis of microRNA signatures using size-coded ligation-mediated PCR. Nucleic Acids Res 2011 Jul; 39 (12): e80

33. Herrera BM, Lockstone HE, Taylor JM, et al. Global microRNA expression profiles in insulin target tissues in a spontaneous rat model of type 2 diabetes. Diabetologia 2010 Jun; 53 (6): 1099-109

34. Frohnert BI, Bernlohr DA. Protein carbonylation, mitochondrial dysfunction, and insulin resistance. Adv Nutr 2013 Mar 1; 4 (2): 157-63

35. Matthews L, Berry A, Ohanian V, et al. Caveolin mediates rapid glucocorticoid effects and couples glucocorticoid action to the antiproliferative program. Mol Endocrinol 2008 Jun; 22 (6): 1320-30