

異所性脂肪と2型糖尿病・心臓血管病

島袋 充生^{1,2)}, Munkhbaatar Dagvasumberel²⁾, 石田 昌義²⁾, 松本 幸子²⁾,
小塚 智沙代³⁾, 平良 伸一郎³⁾, 屋比久 浩市³⁾, 八木 秀介²⁾, 福田 大受^{1,2)},
山田 博胤²⁾, 添木 武²⁾, 若槻 哲三²⁾, 親泊 政一⁴⁾, 益崎 裕章³⁾,
佐田 政隆²⁾

¹⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部心臓血管病態医学分野

²⁾同 循環器内科学分野

³⁾琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科)

⁴⁾徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター生体機能分野

(平成25年4月1日受付) (平成25年4月2日受理)

はじめに

内臓肥満症では、脂質異常症、耐糖能障害、高血圧症のリスクが重積しやすく、心臓血管病の発症リスクとなる。この連関は、臨床的にメタボリックシンドロームとして捉えられる。メタボリックシンドロームの段階でも、心臓血管病の発症リスクを有するが、2型糖尿病に移行すると、心臓血管病リスクはさらに高くなる。従って心臓血管病の発症予防を効果的におこなうためには、「メタボリックシンドローム」「耐糖能障害」「2型糖尿病」を連続的に捉える必要があり、従来の心臓血管病リスクに、代謝リスクを加えた心臓血管代謝リスク (cardio metabolic risk) として包括的にターゲットすべきと考える。

内臓肥満症に脂質異常症、耐糖能障害、高血圧症が重積する理由として、インスリン抵抗性、インスリン分泌障害が重視されてきた。近年、内臓脂肪に関連したインスリン抵抗性、インスリン分泌障害には、脂肪細胞以外の臓器における脂肪蓄積、すなわち異所性脂肪が中心に関わっているという考えが注目されている (図1)。異所性脂肪が蓄積することで、肝臓、筋肉の慢性炎症やインスリン抵抗性が起こり、その結果として、脂質異常症、耐糖能障害、高血圧症のリスクが重なり、心臓血管

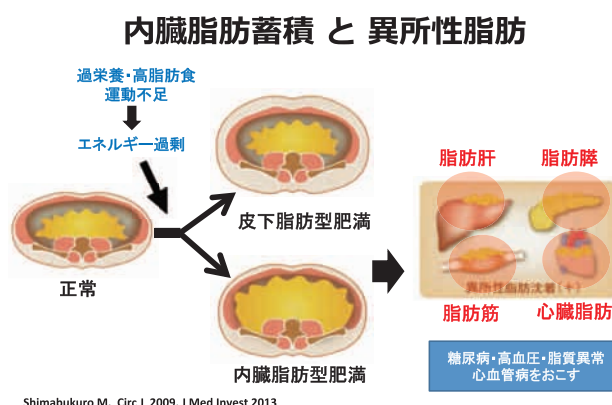


図1

病が起こりやすくなるという考えである (図2)。異所性脂肪は心臓血管系にもみられ、これは (1) 流液中脂肪および血管局所への脂肪、(2) 心筋細胞内脂肪、心筋細胞外脂肪、(3) 血管周囲脂肪、(4) 心外膜周囲脂肪にわけられる。この心臓脂肪が、心臓血管系の機能やリモデリングに直接関わるというエビデンスがでてきている。

本稿では、異所性脂肪と2型糖尿病、心臓血管病の関係について、最近の知見をまとめた。

腹部脂肪分布とインスリン抵抗性、血管不全 (Unger&島袋)

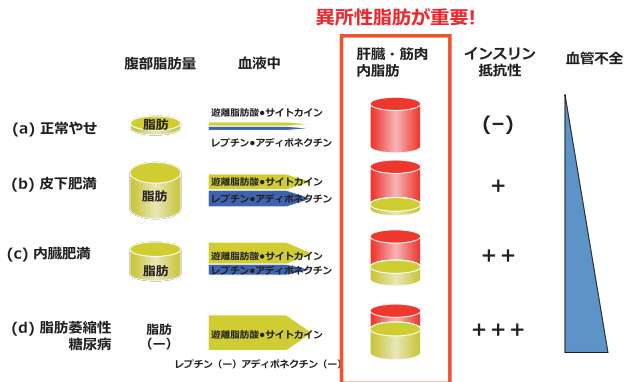


図2

内臓脂肪型肥満と異所性脂肪

境界型、2型糖尿病は、インスリン分泌能が障害されるか、インスリン作用が障害されることで発症する。何れの障害にも、糖毒性と脂肪毒性が関与する。肥満が増えると、人種、地域を問わず、耐糖能障害は増加する。世界保健機関 WHO/国連食糧農業機関 (FAO)「食生活、栄養と慢性疾患の予防」(2003年)で、多くの論文を精査した上で、2型糖尿病発症因子のエビデンスレベルを決定している。convincing な因子として、過体重、肥満、内臓肥満、運動不足、母体および妊娠糖尿病、probable な因子として、飽和脂肪酸、子宮内発育遅延、possible な因子として、脂肪摂取量、トランス脂肪酸をあげている。いずれも、肥満あるいは脂肪に関する因子である。

肥満に伴い耐糖能異常が増加する機序として、脂肪組織における①アディポサイトカイン (アディポカイン) 調節異常、②脂肪細胞機能異常が、各種臓器に耐糖能異常惹起状態をつくるとする考えがある。一方で、「脂肪組織と各種臓器のエネルギー出納バランスが崩れることで、インスリン感受性臓器 (肝臓、骨格筋、心臓血管系、視床下部など) に異所性脂肪が蓄積すること、その結果として耐糖能異常が増加する」という考えがあげられる。これは従来筆者らが提唱していた「脂肪毒性」と軌を一にするものである^{1,2)}。

内臓脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの

多寡あるいはその動態の異常が、耐糖能異常に関わるという基礎的、臨床的事実が明らかになり (アディポサイトカイン調節異常)、また、内臓脂肪細胞そのものの分化、増殖や機能が耐糖能異常に関わるという知見もでてきた (脂肪細胞機能異常)。これらと並行して、内臓脂肪細胞に由来する遊離脂肪酸の過剰と、異所性脂肪蓄積がおこる¹⁻⁴⁾。

遊離脂肪酸は、肥満の形成される過程で、脂肪細胞に中性脂肪として過剰に蓄積する一方、主としてリパーゼ (ホルモン感受性リパーゼおよびリポ蛋白リパーゼ) の調節下に血中濃度が維持され各臓器で利用される。血中を循環する遊離脂肪酸は、膵β細胞にも取り込まれ、インスリン合成、分泌過程や膵β細胞の構造そのものにさまざまな影響を与える。過剰な遊離脂肪酸がβ細胞に蓄積することでおこるインスリン分泌障害を脂肪毒性 (狭義の脂肪毒性) と呼ぶ。一方、遊離脂肪酸が肝臓、筋肉、脂肪といったインスリン感受性臓器に蓄積することでおこる、インスリン作用障害を、(広義の) 脂肪毒性と呼ぶ。

異所性脂肪蓄積とその病態

2.1 異所性脂肪蓄積と膵β細胞

CTもしくはNMRを用いて測定したヒト膵臓内脂肪は、肥満の程度 (BMI) に比例して増加する⁵⁾。画像上の膵臓内脂肪は、ほとんどが外分泌腺組織もしくは小葉間脂肪細胞内にある脂肪を反映しており、膵臓全体の2%程度の容量しかない膵ランゲルハンス島内の脂肪の差異は検出できない。実験的には膵臓内脂肪ではなくて、膵臓β細胞内の脂肪蓄積量が、インスリン分泌動態に影響することが示されている。一方、膵臓内あるいは膵β細胞内に浸潤した脂肪細胞から分泌される脂肪細胞由来分子 (adipocytokine, adipokine) が何らかのパラクライン作用を示す可能性は否定できないため¹⁻⁵⁾、今後の検討がまたれる。

インスリンの最大の分泌刺激因子はグルコースだが、遊離脂肪酸はアミノ酸 (グルタミン、ロイシン) や神経液性因子 (インクレチン、自律神経刺激) と同様に、膵

β細胞における血糖センシングとインスリン分泌能 (GSIS, glucose-stimulated insulin secretion) に大きく影響する⁶⁻⁸⁾。膵β細胞内の脂肪酸由来分子は、レプチン受容体シグナルおよびアディポネクチン受容体シグナルで制御されている^{7,8)}。これらの制御が不調になると脂肪酸由来分子が、β細胞機能や構造に悪影響を与えると想定される。

インスリン分泌に関わる栄養素シグナルは3つある⁶⁾。グルコースは、これら3つの栄養素シグナルと密接なネットワークをつくりインスリン分泌を促す。第一のサイクル、アミノ酸を基質とする TCA サイクルで生成される ATP および未知の代謝関連因子 (GTP, H₂O₂が候補分子)、第二のサイクル、ピルベート酸補充反応で生成される NADPH とマロニル-CoA, 第三のサイクル、解糖系由来の中間代謝産物 (グリセロール3リン酸) と脂肪酸 CoA から生成されるグリセロ脂質/脂肪酸サイクルである。

過剰な遊離脂肪酸は、膵β細胞で血糖センシングとインスリン分泌能 (GSIS, glucose-stimulated insulin secretion) を障害する^{1-3,7,8)}。脂肪細胞から遊離される遊離脂肪酸や他の液性因子とインスリン分泌が機能的に密に

関連しあうことが糖脂質代謝の恒常性維持に重要である (adipoinsular-axis)。この恒常性破綻の原因として脂質を強調するとき脂肪毒性 lipotoxicity, 糖脂質代謝両者の関連を強調するとき糖-脂質毒性 gluco-lipotoxicity⁶⁾ という。脂肪毒性は機能的障害と構造的障害にわけられる。遊離脂肪酸の慢性作用による血糖センシングとインスリン分泌の異常は機能的障害であり、過剰で持続的な脂肪蓄積がもたらす膵β細胞容量の減少 (lipoapoptosis)⁹⁾は構造的障害である。

膵β細胞の数, 容量, 機能は, 成長の過程でダイナミックに変化している (図3)¹⁰⁾。膵β細胞数は, 胎児期から生誕後成長とともに増加し20歳代頃まで細胞容量が増え以後定常状態となる。膵β細胞の増殖能, 新生能, アポトーシスの程度は, ある程度遺伝的に規定されているらしい。肥満を伴う糖尿病やメタボリックシンドロームでは, インスリン分泌が過度に刺激される時期を経たのち, 次第に分泌量が低下していく。分泌能力が必要量みあわなくなったとき, 耐糖能異常, 糖尿病が発症すると考えられる。

では, 過分泌だったインスリンがある時期から低下しはじめるのはなぜか。肥満モデル (食欲調節因子レプチ

図5. 2型糖尿病とβ細胞容量 (Rhodes CJ, Science 2005)

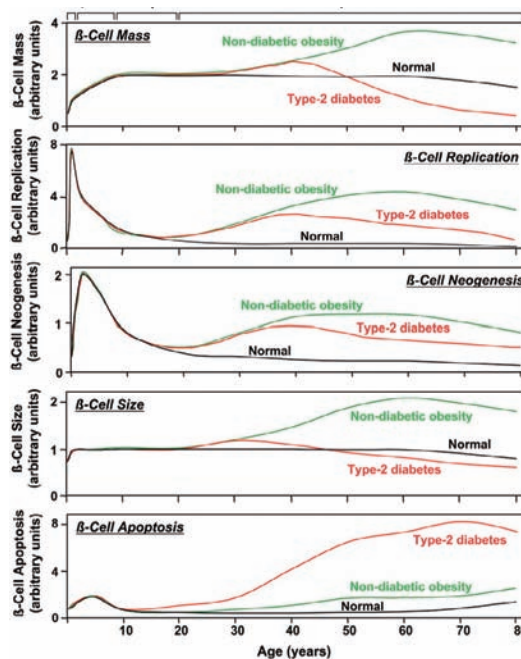
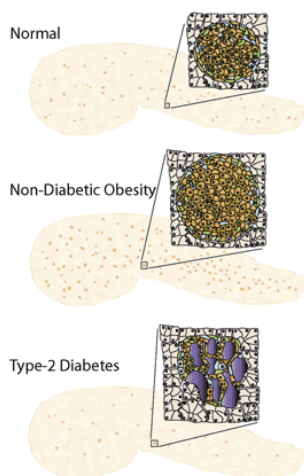


図3

ンの受容体変異により過食・肥満と糖尿病をきたすラット)を使った検討では、膵ランゲルハンス島の容量が、糖尿病発症前に一度は増加する、糖尿病発症時には全体の容量が減少しはじめ、特に膵β細胞が斑(まだら)状に失われ線維化していくことと一致してインスリン分泌能が低下する⁸⁻⁹⁾。この変化には遊離脂肪酸由来のサイトカインシグナルが、膵β細胞のアポトーシスを起こす可能性が示唆されている^{1-3,8,9)}。遊離脂肪酸は内臓脂肪由来が主と考えられているが、膵臓内異所性脂肪が、遊離脂肪酸や脂肪細胞由来分子を産生して、膵ランゲルハンス島における膵β細胞の構成あるいはインスリン分泌能に關与する可能性もあり、今後の検討が必要であろう。

2.2 異所性脂肪と骨格筋

過剰の脂肪摂取は、高インスリン濃度下の全身糖取り込みを低下させる。健常者に脂肪製剤を48時間静脈注入するとインスリン感受性低下とともにインスリン過分泌、高血糖をきたす¹¹⁾。急性の遊離脂肪酸増加は、骨格筋のIRS-1によるPI3キナーゼ活性化を阻害すると同時に糖

輸送体活性を抑制する。PI3キナーゼ不活性化の機序として、遊離脂肪酸に由来する長鎖脂肪酸ダイアシルグリセロール、アシル-CoA、セラミドがPKCθを活性化することでIRS-1/IRS-2のセリン・スレオニンキナーゼを活性化し、その下流にあるPDK1, Aktシグナルが低下し代謝作用が減弱する機序が想定されている(図4)¹¹⁾。糖尿病の家族歴を有する若年者では、骨格筋の細胞内中性脂肪含量(骨格筋の異所性脂肪蓄積)と血中遊離脂肪酸濃度がインスリン感受性(全身の糖取り込み)と關する¹²⁾。Weissらは、小児でも内臓脂肪型肥満が皮下脂肪型肥満に比べ、筋肉細胞内の脂肪蓄積と關与し、非酸化的糖利用低下と關連して耐糖能障害と關係することを示した¹³⁾。これらのことから、骨格筋における遊離脂肪酸の利用能は骨格筋の異所性脂肪蓄積と逆相関しており、インスリン感受性に強く關係しているといえる。

2.3 異所性脂肪と肝臓

肝臓ではインスリンの調節下に、絶食時にはグリコーゲン分解、糖新生による糖放出がおこなわれ、摂食時には糖取り込みがおこなわれる。内臓脂肪あるいは食事由

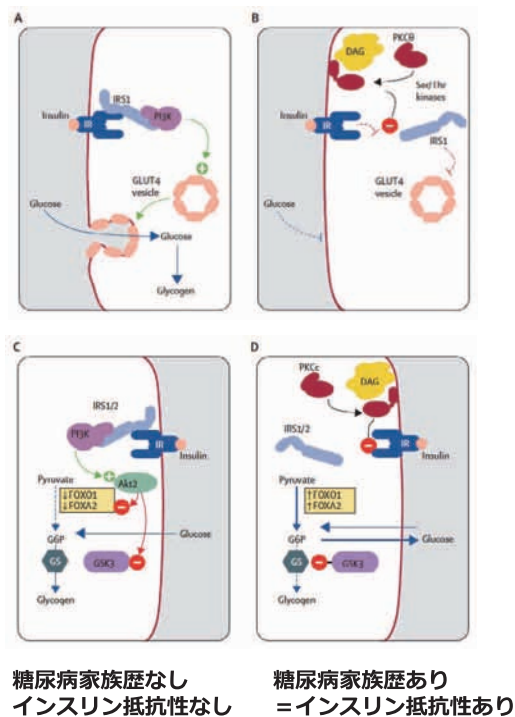
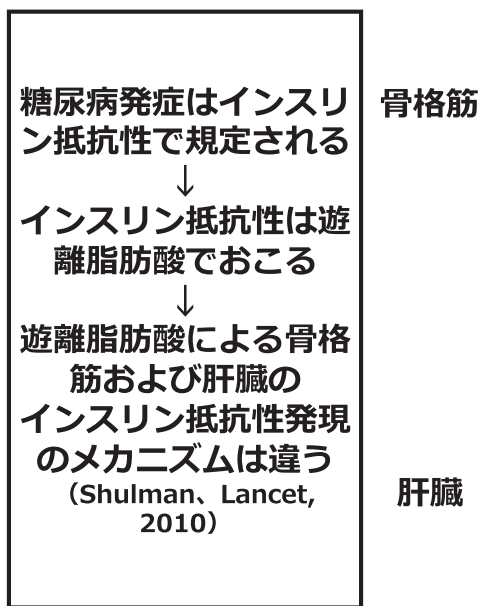


図4

来の遊離脂肪酸が肝臓における脂肪合成の基質となる。肝臓内の異所性脂肪蓄積にともない、遊離脂肪酸が、肝臓表面のインスリン受容体の数を直接減らす可能性がある。肝臓における脂肪蓄積がインスリン作用の低下（インスリン抵抗性）をおこすのか、逆にインスリン作用の低下が脂肪を蓄積させるのか、についての解析は不十分であるが、両者相関しあっているであろう¹⁴⁾。内因性の糖産生（EGP）の80%は肝臓、20%は腎臓が担っている。すなわち空腹時の高血糖は肝臓におけるインスリン抵抗性が大きく関与している。遊離脂肪酸はインスリンによる糖産生抑制を阻害する。これは肝臓での糖新生およびグリコゲン分解亢進によりおこると考えられる。遊離脂肪酸による肝臓でのインスリン作用阻害のメカニズムは不明の点が多いが筋肉におけるメカニズムと一部共通の機序を介している（図4）¹⁵⁾。

2.4 異所性脂肪と視床下部

脂肪酸シグナルは、視床下部にも作用する可能性がある。過食のメカニズムに、高脂肪食による視床下部のERストレスが関与することが示された。異所性脂肪分布は、摂食行動に影響することが明らかになりつつある¹⁶⁾。

2.5 異所性脂肪と心臓血管系

内臓肥満症やメタボリックシンドロームでは、①内臓脂肪蓄積にともなうインスリン抵抗性の存在、②遊離脂肪酸過剰による血管機能の阻害作用¹⁷⁾、③内臓脂肪蓄積にともなう酸化ストレスの亢進¹⁸⁾、④アディポサイトカインの調節障害、により血管機能が障害されている可能性がある。肥満症では慢性炎症のマーカーが上昇していることが多い。酸化ストレスマーカーであるイソプロスタタンも、内臓脂肪量に比例して血中に増加している¹⁹⁾。このような、炎症、酸化ストレス、サイトカインマーカーは、血管不全の存在を示すとともにその原因ともなりえる。すなわち、内臓脂肪を由来とする活性酸素種（fat ROS）並びに遊離脂肪酸を含んだサイトカインが、血管に直接働き血管機能を障害する可能性がある。

心臓血管系での異所性脂肪が注目されている（図5）。筆者らは、心臓周囲脂肪量の蓄積は、特に男性症例の冠

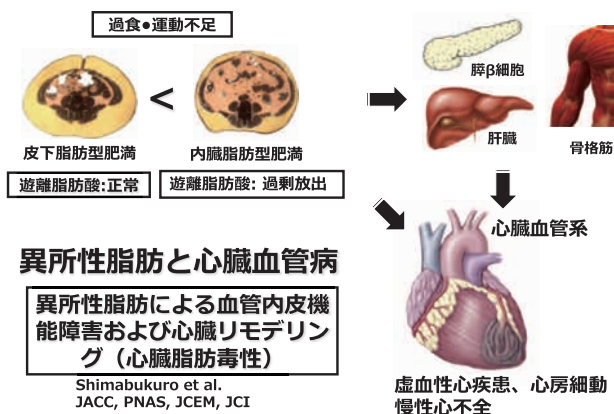


図5

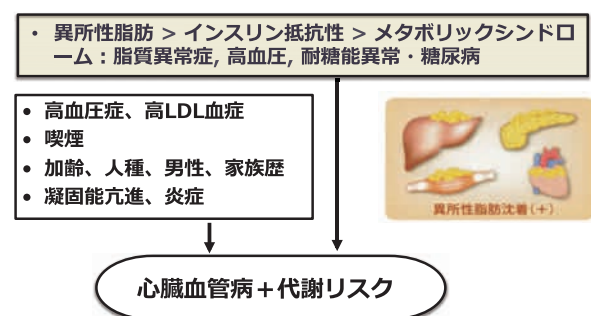
動脈プラークと相関することを示した。男性では、年齢とともに、心臓周囲脂肪量が蓄積する傾向があり、心臓周囲脂肪量蓄積が多い症例が、冠動脈プラークを有していたが、女性では、年齢による変化に乏しく、心臓周囲脂肪量蓄積と冠動脈プラークの関係も明らかではなかった²⁰⁾。冠動脈バイパス手術症例で、心臓周囲脂肪量の関与する程度を計算したところ、従来の心臓血管病リスク（男性、年齢、2型糖尿病）と同程度であることがわかった。さらに、心臓周囲脂肪のマクロファージ数、アディポサイトカイン発現量（IL1β, アディポネクチン）が、冠動脈バイパス手術の説明因子として最も強いことがわかった²¹⁾。

異所性脂肪をターゲットとした治療

異所性脂肪を減らす治療と内臓肥満を軽減する治療は、類似すると想定されるが、相違点、共通点の検証は不十分である。一般に、異所性脂肪は、皮下脂肪、内臓脂肪のうち特に内臓脂肪に引き続いてあるいは並行しておくと考えられている^{1,2)}。ただし、脂肪細胞に脂肪が蓄積しない異所性脂肪蓄積もまれながら存在する。例えば、脂肪細胞への脂肪蓄積能が先天的、後天的に障害されるリポディストロフィーあるいは、肝臓や筋肉に脂肪が蓄積しやすい遺伝素因も報告されている。将来は、肥満症に続発する異所性脂肪と、腹部肥満症との関係が弱い異所性脂肪を区別する必要があると思われる。

現段階では、異所性脂肪にともなう、メタボリックシンドローム、2型糖尿病それに引き続く、心臓血管病の予防には、内臓脂肪減量を目的とした、食事療法、運動療法に準じて行うべきである(図6)。筆者らのメタボリックシンドローム症例の横断的検討では、内臓脂肪量と肝臓および骨格筋の脂肪含量が相関していた。3ヵ月の食事療法・運動療法、あるいは、 α グルコシダーゼ阻害薬、ピオグリタゾン(PPAR γ アゴニスト)による、内臓脂肪量の減少、肝臓および骨格筋の脂肪含量の減少、の程度は介入方法で異なることを確認した²²⁾。今後は、肥満、内臓脂肪、異所性脂肪をターゲットとした治療も想定していくべきと考える。

心臓血管病をへらすためのアプローチ



島袋
Circ J, 2009

図6

おわりに

異所性脂肪と2型糖尿病、心臓血管病の関係について、最近の知見をまとめた。内臓脂肪に関連したインスリン抵抗性、インスリン分泌障害には、脂肪細胞以外の臓器における脂肪蓄積、すなわち異所性脂肪が中心に関わっている。内臓肥満症の増加、それにとまなう心臓血管病の増加は、わが国でも大きな問題となりつつある。異所性脂肪の病態を明らかにし、異所性脂肪をターゲットとした治療介入を行うことで、心臓血管病の予防、治療につなげていくことが可能と考える(図6)。

文 献

- 1) Shimabukuro, M.: 2009, Cardiac adiposity and global cardio-metabolic risk: New concept and clinical implication. *Circ. J.*, 73: 27-34, 2009
- 2) Shimabukuro, M., Kozuka, C., Taira, S., Yabiku, K., *et al.*: Ectopic fat deposition and global cardiometabolic risk: New paradigm in cardiovascular medicine. *J. Med. Invest.* (in press)
- 3) Roger, H. U.: Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.*, 14: 398-403, 2003
- 4) Szendroedi, J., Roden, M.: Ectopic lipids and organ function. *Curr. Opin. Lipidol.*, 20(1): 50-6, 2009
- 5) Saisho, Y., Butler, A. E., Meier, J. J., Monchamp, T., *et al.*: Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin. Anat.*, 20: 933-942, 2007
- 6) Nolan, C. J., Prentki, M.: The islet beta-cell: fuel responsive and vulnerable. *Trends Endocrinol. Metab.*, 19(8): 285-91, 2008
- 7) Shimabukuro, M., Higa, M., Zhou, Y. T., Wang, M. Y., *et al.*: Lipoapoptosis in β cells of Obese Prediabetic fa/fa Rats. Role of serine palmitoyltransferase overexpression. *J. Biol. Chem.*, 273: 32487-32490, 1998
- 8) Shimabukuro, M., Zhou, Y-T., Levi, M., Unger, R. H.: Fatty acid-induced β -cell apoptosis: A link between obesity and diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95: 2498-2502, 1998
- 9) Shimabukuro, M., Wang, M-Y., Zhou, Y. T., Newgard, C. B., *et al.*: (1998) Protection against lipoapoptosis of β -cells through leptin-dependent maintenance of Bcl-2 expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95: 9558-9561
- 10) Rhodes, C. J.: Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? *Science*, 307(5708): 380-4, 2005
- 11) Shulman, G. I.: Unraveling the cellular mechanism

- of insulin resistance in humans : new insights from magnetic resonance spectroscopy. *Physiology (Bethesda)*, **19** : 183-90, 2004
- 12) Perseghin, G., Scifo, P., De Cobelli, F., Pagliato, E., *et al.* : Intramyocellular triglyceride content is a determinant of *in vivo* insulin resistance in humans : a ¹H-¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes*, **48**(8) : 1600-6, 1999
- 13) Weiss, R., Dufour, S., Taksali, S. E., Tamborlane, W. V., *et al.* : Prediabetes in obese youth : a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet*, **362**(9388) : 951-7, 2003
- 14) Kovacs, P., Stumvoll, M. : Fatty acids and insulin resistance in muscle and liver. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **19**(4) : 625-35, 2005
- 15) Morino, K., Petersen, K. F., Shulman, G. I. : Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes*, **55**(Suppl 2) : S9-S15, 2006
- 16) Kozuka, C., Yabiku, K., Shimabukuro, M., Masuzaki, H. : Natural food science based novel approach toward prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes : recent studies on brown rice and γ -oryzanol. *Diabetes Res. Clin. Pract.* (in press)
- 17) Shimabukuro, M., Higa, N., Asahi, T., Oshiro, Y., *et al.* : Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**(7) : 3236-40, 2003
- 18) Chinen, I., Shimabukuro, M., Yamakawa, K., Higa, N., *et al.* : Vascular lipotoxicity : endothelial dysfunction via fatty acid-induced reactive oxygen species overproduction in obese Zucker diabetic fatty rats. *Endocrinology*, **148** : 160-165, 2007
- 19) Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., *et al.* : Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.*, **114** : 1752-1761, 2004
- 20) Dagvasumberel, M., Shimabukuro, M. (corresponding author), Nishiuchi, T., Ueno, J., *et al.* : Gender disparities in the association between epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerosis : A3-dimensional cardiac computed tomography imaging study in Japanese subjects. *Cardiovasc. Diabetol.*, **11** : 106, 2012
- 21) Shimabukuro, M., Hirata, Y., Tabata, M., Dagvasumberel, M., *et al.* : Epicardial adipose tissue volume and adipocytokine imbalance are strongly linked to human coronary atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (in press)
- 22) Taira, S., Shimabukuro, M., Higa, M., Yabiku, K., *et al.* : Lipid deposition in various sites of skeletal muscle and liver shows correlation with visceral fat accumulation in male patients with metabolic syndrome. *Intern. Med.* (in press)

Ectopic fat deposition, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases

Michio Shimabukuro^{1,2)}, Munkhbaatar Dagvasumberel²⁾, Masayoshi Ishida²⁾, Sachiko Matsumoto²⁾, Chisayo Kozuka³⁾, Shin-ichiro Taira³⁾, Kouichi Yabiku³⁾, Shusuke Yagi²⁾, Daiju Fukuda^{1,2)}, Hirotsugu Yamada²⁾, Takeshi Soeki²⁾, Tetsuzo Wakatsuki²⁾, Seiichi Oyadomari⁴⁾, Hiroaki Masuzaki³⁾, and Masataka Sata²⁾

¹⁾Department of Cardio-Diabetes Medicine, ²⁾Department of Cardiovascular Medicine, the University of Tokushima Graduate School of Health Biosciences, Tokushima, Japan ; ³⁾Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology, Rheumatology, Second Department of Internal Medicine, University of the Ryukyus School of Medicine Graduate School of Medicine, Okinawa, Japan ; ⁴⁾Division of Molecular Biology, Institute for Genome Research, the University of Tokushima, Tokushima, Japan.

SUMMARY

There is evidence supporting the notion that excess abdominal fat is predictive of insulin resistance and the presence of related metabolic abnormalities currently referred to as the metabolic syndrome (MetS). Despite the fact that abdominal obesity is a highly prevalent feature of MetS, the mechanisms by which abdominal obesity is causally related to MetS are not fully elucidated. Besides visceral fat accumulation, ectopic lipid deposition, especially in the liver and skeletal muscle, has been implicated in the pathophysiology of diabetes, insulin resistance and obesity-related disorders. In addition, ectopic fat deposition play a critical role in the heart components such as (1) circulatory and locally recruited fat, (2) intra-and extra-myocellular fat, (3) perivascular fat, and (4) pericardial fat. In this review, the contribution of ectopic lipid deposition to global cardiometabolic risk is discussed via possible mechanisms including adipocytokine, insulin resistance and lipotoxicity.

Key words : Ectopic fat deposition, Diabetes mellitus, Cardiovascular diseases, Obesity, Metabolic syndrome, Lipotoxicity