

Received: 2015.03.23
Accepted: 2012.09.15
Published: 2016.11.14

Udział kwasów tłuszczowych i tkanki tłuszczowej w indukowaniu insulinooporności mięśni szkieletowych*

The role of adipose tissue and excess of fatty acids in the induction of insulin resistance in skeletal muscle

Marta Chacińska¹, Piotr Zabielski³, Sławomir Grycel², Agnieszka Błachnio-Zabielska¹

¹ Zakład Higieny, Epidemiologii i Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² NZOZ Specjalistyczny Ośrodek Medyczny „SOMED” Poradnia Diabetologiczna, Łomża

³ Zakład Biologii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Białystok

Streszczenie

Mięśnie szkieletowe są główną tkanką odpowiedzialną za insulinozależny wychwyt glukozy. Spożywanie diety bogatej w tłuszcze i otyłość wiążą się z wewnątrzmięśniową akumulacją lipidów, co doprowadza do insulinooporności (IRes) i cukrzycy typu 2 (T2D). Sposób w jaki aktywne biologicznie lipidy indukują IRes nie został dotąd w pełni wyjaśniony. Początkowo przypuszczano, że za proces ten odpowiedzialna jest wewnątrzmięśniowa akumulacja triacylogliceroli (TAG). Obecnie uwaga skupia się na aktywnych biologicznie lipidach: długołańcuchowych estrach acylo-CoA (LCACoA), ceramidzie (Cer) i diacyloglicerolach (DAG). Stwierdzono, że mięśniowa akumulacja każdej z wyżej wymienionych grup lipidów w negatywny sposób wpływa na działanie szlaku insulinowego. Nie wyjaśniono jeszcze, która z grup lipidów pełni najistotniejszą rolę w insulinooporności mięśniowej indukowanej dietą bogatą w tłuszcze. W pracy omówiono udział tkanki tłuszczowej i kwasów tłuszczowych w indukowaniu insulinooporności mięśni.

Słowa kluczowe:

insulinooporność • mięśnie szkieletowe • ceramid • diacyloglicerol • długołańcuchowe estry acylo-CoA

Summary

Skeletal muscle is the main tissue responsible for insulin-stimulated glucose uptake. Consumption of a high-fat diet rich in saturated fats (HFD) and obesity are associated with accumulation of intramuscular lipids that leads to several disorders, e.g. insulin resistance (IRes) and type 2 diabetes (T2D). The mechanism underlying the induction of IRes is still unknown. It was speculated that accumulation of intramuscular triacylglycerols (TAG) is linked to induction of IRes. Now, research focuses on bioactive lipids: long-chain acyl-CoA (LCACoA), diacylglycerols (DAG) and ceramides (Cer). It has been demonstrated that accumulation of each of the above-mentioned lipid classes negatively affects the insulin signaling pathway. It is not clear which of those lipids play the most important role in HFD-induced skeletal muscle IRes. The aim of the present work is to present the current knowledge of the role of adipose tissue and excess of fatty acids in the induction of insulin resistance.

Keywords:

insulin resistance • skeletal muscle • ceramide • diacylglycerol • long-chain acyl-CoA

*Praca sfinansowana przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, grant nr 133-18769.

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1224257>

Word count: 2736
Tables: –
Figures: 2
References: 56

Adres autorki: dr hab. Agnieszka Błachnio-Zabielska, Zakład Higieny, Epidemiologii i Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2c, 15-204 Białystok, e-mail: agnieszka.blachnio@umb.edu.pl

Wykaz skrótów:

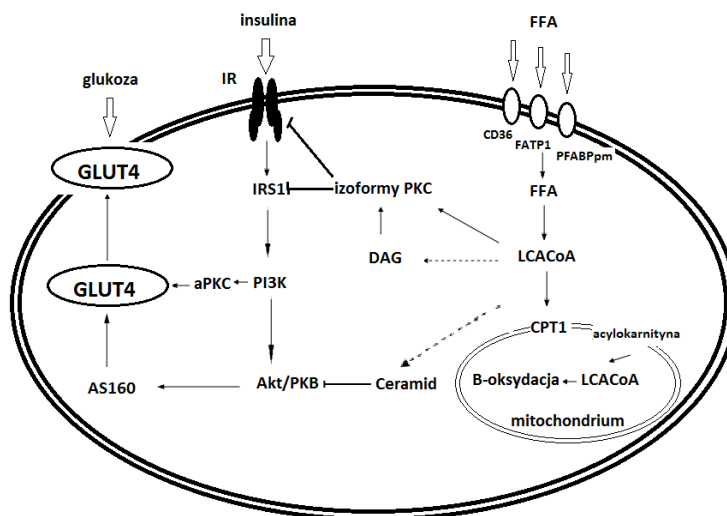
AMP – adenozylo monofosforan, **Cer** – ceramid, **CPT-1** – palmitylotransferaza karnitynowa-1, **DAG** – diacyloglicerol, **FA** – kwasy tłuszczowe, **FFA** – wolne kwasy tłuszczowe, **GLUT4** – glukotransporter 4, **HFD** – dieta bogatotłuszczowa, **HSL** – lipaza hormonowrażliwa, **IR** – receptor insulinowy, **IRes** – insulinooporność, **IRS** – substrat receptora insulinowego, **LCACoA** – długołańcuchowe estry acylo-CoA, **PUFA** – wielonienasycone kwasy tłuszczowe. **ROS** – reaktywne formy tlenu, **SAT** – podskórna tkanka tłuszczowa, **TAG** – triacyloglicerole, **VAT** – trzewna tkanka tłuszczowa.

WSTĘP

Otyłość i zdrowotne komplikacje z niej wynikające (insulinooporność – IRes, cukrzyca typu 2 – T2D, nadciśnienie tętnicze, choroby serca, pewne typy nowotworów) stały się jednym z głównych powodów śmiertelności w krajach rozwiniętych. Przyczyną wzrastającej liczby ludzi otyłych jest sposób odżywiania (dieta bogata w tłuszcze i węglowodany) oraz siedzący tryb życia [26]. Spożywanie diety bogatej w tłuszcze (HFD) oraz otyłość wiążą się ze zwiększonym stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) w osoczu. Powoduje to wzrost wychwytu FFA przez inne tkanki, m.in. mięśnie szkieletowe, wątrobę, tkankę tłuszczową. Zwiększony napływ FFA przewyższający zdolności oksydacyjne komórek prowadzi do akumulacji wewnątrzkomórkowych lipidów. Wzrost zawartości lipidów w tkankach negatywnie wpływa na ich funkcję metaboliczną. To, w jaki sposób lipidy ingerują w metabolizm komórkowy zależy od rodzaju tkanki. Dostępne dane wskazują, że mięśniowa akumulacja lipidów wpływa na indukowanie IRes mięśni szkieletowych. Insulinooporność to stan osłabionej odpowiedzi insulinoopornościowych tkanek (mięśni szkieletowych, wątroby, tkanki tłuszczowej) na insulinę. IRes jest głównym kryterium w diagnozowaniu zespołu metabolicznego, czyli zespołu wzajemnie powiązanych czynników ryzyka, takich jak otyłość, hiperlipidemia i nadciśnienie tętnicze, sprzyjających rozwojowi T2D, miażdżycy oraz powikłań naczyniowych. Mięśnie szkieletowe odgrywają główną rolę w metabolizmie glukozy i lipidów. W warunkach fizjologicznych transport glukozy do komórek mięśniowych jest aktywowany w wyniku połączenia insuliny z błonowym receptorem insulinowym (IR), a to uruchamia wewnątrzkomórkową kaskadę sygnalizacyjną. Stymulacja receptora insulinowego wywołuje autofosforylację IR, co w następstwie prowadzi do fosforylacji reszty tyrozynowej substratu receptora insulinowego 1/2 (IRS1/2), a następnie aktywacji 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (PI-3K) [20]. Następnym etapem kaskady insulinowej jest aktywacja atypowej kinazy

białkowej C (aPKC) i kinazy białkowej B (PKB), która jest odpowiedzialna za fosforylację substratu kinazy białkowej B – białka AS160 [14,21]. Białka AS160 i aPKC są bezpośrednio odpowiedzialne za translokację GLUT4 do błony komórkowej, zwiększając wychwyty glukozy przez mięśnie [14,31] (ryc. 1). Zahamowanie kaskady sygnałowej na którymkolwiek etapie uniemożliwia translokację GLUT4 do błony komórkowej, osłabiając zależny od insuliny dokomórkowy transport glukozy. Ponieważ mięśnie szkieletowe są główną tkanką odpowiedzialną za insulinozależny transport glukozy, dlatego też metaboliczne zmiany hamujące translokację glukotransporterów do błony komórkowej wpływają na indukowanie IRes [16].

Insulinooporność często jest związana z otyłością. Mimo że tkanka tłuszczowa odpowiada jedynie za niewielką część insulinozależnego wychwyty glukozy, to właśnie ta tkanka wydaje się pełnić nadrzędną rolę w indukowaniu insulinooporności organizmu. Otyłość definiuje się jako nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie (zarówno podskórnej jak i trzewnej), przekraczające jego fizjologiczne potrzeby. Tkanka tłuszczowa długo była postrzegana jedynie przez pryzmat jej funkcji magazynowej, lecz dzięki badaniom ostatnich dwudziestu lat, okazało się, że pełni ważną rolę endokrynną. Tkanka tłuszczowa odpowiada za syntezę i wydzielanie wielu aktywnych biologicznie związków, z których część istotnie wpływa na wydzielanie i działanie insuliny [3,24,46] oraz na metabolizm lipidowy komórki [34]. Do związków tych należą: adiponektyna, leptyna, rezystyna, czynnik martwicy nowotworu (TNF- α) oraz interleukina-6 (IL-6). Ponieważ tkanka tłuszczowa to główne miejsce magazynowania kwasów tłuszczowych w postaci triacylogliceroli (TAG), to wzrost masy tkanki tłuszczowej wiąże się z ogólnym wzrostem zawartości zesteryfikowanych kwasów tłuszczowych w adipocytach. Hydroliza TAG powoduje uwolnienie kwasów tłuszczowych do osocza, stąd też wzrost ilości tkanki tłuszczowej wiąże się ze zwiększonym stężeniem FFA w osoczu. To natomiast



Ryc. 1. Mechanizm wpływu nadmiaru kwasów tłuszczowych na działanie szlaku insulinowego i wychwyty glukozy przez mięsień; IR - receptor insulinowy, IRS1 - substrat receptora insulinowego-1, FFA - wolne kwasy tłuszczowe, CD36 - translokaza kwasów tłuszczowych, FATP - białko transportujące kwasy tłuszczowe, FABP - białko wiążące kwasy tłuszczowe, DAG - diacyloglicerol, LCACoA - długołańcuchowe estry acylo-CoA, CPT1 - palmitoylotransferaza karnitynowa, Akt/PKB - kinaza białkowa B, PI3K - kinaza fosfatydyloinozytolu, aPKC - atypowa kinaza białkowa C, AS160 - substrat kinazy Akt/PKB białko 160, GLUT4 - glukotransporter 4

stymuluje wychwyty kwasów tłuszczowych przez tkanki obwodowe i doprowadza do akumulacji lipidów tkankowych, m.in. w mięśniach szkieletowych. Początkowo przypuszczano, że to mięśniowa akumulacja TAG obserwowana u osób otyłych pociąga za sobą powstawanie insulinooporności tkanki mięśniowej [22]. Obecnie uwaga badaczy skupia się na aktywnych biologicznie lipidach, takich jak: ceramid (Cer), diacyloglicerol (DAG) oraz estry długołańcuchowych acylo-CoA (LCA-CoA). Mechanizm indukowania insulinooporności mięśniowej związanej z otyłością nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. Celem pracy jest przedstawienie dotychczasowej wiedzy na temat udziału akumulacji tkanki tłuszczowej w indukowaniu insulinooporności mięśni szkieletowych.

TKANKA TŁUSZCZOWA A INSULINOOPORNOŚĆ MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Tkanka tłuszczowa ma unikalne zdolności gromadzenia kwasów tłuszczowych w postaci triacylogliceroli. Na skutek działania obecnej w adipocytach lipazy hormonowrażliwej (HSL) TAG ulegają hydrolizie, uwalniając kwasy tłuszczowe. Źródłem wolnych kwasów tłuszczowych może być zarówno tkanka podskórna (SAT) jak i tkanka trzewna (VAT) [4]. Ze względu na większą aktywność lipolityczną adipocytów trzewnej tkanki tłuszczowej, uwalnianie z niej FFA odbywa się szybciej niż z podskórnej tkanki tłuszczowej, zarówno u osób szczupłych, zdrowych jak i u otyłych [5]. Zwiększona masa tkanki tłuszczowej objawia się zwiększoną objętością adipocytów (komórek tkanki tłuszczowej) i zwiększoną akumulacją TAG. Wzrost zawartości tkanki tłuszczowej często jest związany z indukacją insulinooporności także w samej tkance tłuszczowej. W warunkach

fizjologicznych insulina hamuje aktywność HSL. Insulinooporność tkanki tłuszczowej ujawnia się spadkiem zdolności hamowania aktywności HSL przez insulinę i wzrostem tempa uwalniania kwasów tłuszczowych do osocza [4]. Akumulacja tkanki tłuszczowej wiąże się nie tylko ze wzrostem zawartości TAG w adipocytach, ale również aktywnych biologicznie lipidów. Nieliczne dane literaturowe wskazują, że aktywne biologicznie lipidy są prawdopodobnie odpowiedzialne nie tylko za indukowanie insulinooporności mięśniowej, ale również za insulinooporność tkanki tłuszczowej [6,9,11,13,29,35,44,45]. Badania przeprowadzone na hodowlach komórkowych wykazały, że ceramid hamuje ekspresję i translokację GLUT4 do błony komórkowej, uniemożliwiając w ten sposób wychwyty glukozy przez adipocyty 3T3-L1 [35]. Stwierdzono, że w tkance tłuszczowej pochodzącej od otyłych ludzi i myszy wzrasta ekspresja wszystkich głównych enzymów uczestniczących w metabolizmie ceramidu [9,45]. Najnowsze doniesienia wykazały silną pozytywną korelację między całkowitą zawartością ceramidu w podskórnej tkance tłuszczowej a HOMA-IR [7]. Zaobserwowano również istnienie zależności między zawartością ceramidu w podskórnej tkance tłuszczowej a stężeniem adiponektyny w osoczu [9]. Badania przeprowadzone w grupie osób otyłych insulinoopornych i otyłych insulinoopornych wykazały wzrost całkowitej zawartości ceramidu, DAG oraz LCACoA w podskórnej tkance tłuszczowej w obu grupach otyłych w porównaniu z grupą kontrolną (szczupłe, zdrowe osoby) [6]. Brak jest wciąż danych dotyczących zawartości aktywnych biologicznie lipidów w trzewnej tkance tłuszczowej. Wyniki uzyskane z podskórnej i nasierdziowej tkanki tłuszczowej są jedynie sygnałem, że lipidy wpływają na rozwój oporności

na insulinę, jednak nadal nie wiadomo jaki jest wpływ akumulacji aktywnych lipidów w tkance tłuszczowej na rozwój insulinooporności organizmu. Zaobserwowana korelacja między zawartością ceramidu w tkance tłuszczowej a stężeniem adiponektyny w osoczu sugeruje, że aktywne lipidy mogą regulować ekspresję i/lub wydzielanie syntetyzowanych w tkance tłuszczowej adipocytokin. Oprócz magazynowania kwasów tłuszczowych, tkanka tłuszczowa pełni ważną rolę w regulacji metabolizmu lipidów i węglowodanów. W tkance tłuszczowej są syntetyzowane i wydzielane związki pełniące ważne funkcje endokryne. Do związków tych należą: adipokiny: adiponektyna, która wpływa na zwiększenie insulinooporności przez hamowanie aktywności wątrobowej karboksylazy acetyl-CoA (główny enzym syntezy *de novo* kwasów tłuszczowych) i hamowanie glukoneogenezy w wątrobie. W mięśniach natomiast adiponektyna powoduje wzrost zużycia glukozy i oksydacji kwasów tłuszczowych, który odbywa się za pośrednictwem aktywacji kinazy AMP (AMPK). Zmiany te prowadzą do spadku stężenia FFA i TAG w osoczu [3]. Leptyna, białkowy hormon anoreksygeniczny, dostosowuje ilość spożywanego pokarmu do zawartości tkanki tłuszczowej. Wzrost stężenia leptyny w osoczu zwiększa się wraz z rosnącą masą tkanki tłuszczowej, a maleje ze spadkiem masy ciała i w czasie stosowania diety niskotłuszczowej [51]. Innym aktywnym biologicznie związkiem wydzielanym przez tkankę tłuszczową jest rezystyna, która aktywuje enzymy glukoneogenezy i nasila glikogenezę, której skutkiem jest zwiększenie wątrobowej i mięśniowej oporności na insulinę. Fizjologiczną rolą rezystyny jest podtrzymywanie glikemii podczas głodu, a patologiczny skutek wiąże się z indukowaniem insulinooporności w wyniku nagromadzenia nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej [28].

Stwierdzono też, że istnieje ścisły związek między stężeniem rezystyny a stopniem insulinooporności. Tkanka tłuszczowa syntetyzuje i wydziela także cytokiny prozapalne, m.in. czynnik martwicy nowotworu (TNF- α). TNF- α w tkance tłuszczowej hamuje aktywność genów związanych z metabolizmem kwasów tłuszczowych i glukozy oraz zmniejsza wydzielanie niektórych adipokin, w tym adiponektyny, co negatywnie wpływa na insulinooporność. TNF- α aktywuje również sfingomielinazy – enzymy odpowiedzialne za powstawanie ceramidu w wyniku hydrolizy sfingomieliny, sfingolipidu występującego w błonie komórkowej [3,24,25,28]. Akumulacja wewnątrzkomórkowa ceramidu jest związana z indukcją insulinooporności mięśni [53]. Inną cytokiną, która wpływa na indukcję insulinooporności jest interleukina-6 (IL-6). Synteza i wydzielanie IL-6 w tkance trzewnej jest 2–3-krotnie wyższa niż w tkance podskórnej. W tkankach obwodowych IL-6 hamuje ekspresję receptorów insulinowych, zmniejsza adipogenezę i wydzielanie adiponektyny [3,24]. Podsumowując, zarówno zaburzenia w regulacji uwalniania adipocytokin, jak i wynikający z akumulacji tkanki tłuszczowej, wzrost uwalniania kwasów tłuszczowych, mogą wpływać na indukowanie insulinooporności mięśni szkieletowych.

METABOLIZM KWASÓW TŁUSZCZOWYCH W MIĘŚNIACH SZKIELETOWYCH A INSULINOOPORNOŚĆ

Mięśnie szkieletowe są odpowiedzialne za ~80% insulino niezależnego wychwytu glukozy z krwi, a jednocześnie odgrywają ważną rolę w metabolizmie lipidów [17]. Przyczyny indukowania IRes są różnorakie, jednak najczęstszą przyczyną jest hiperlipidemia i umiarkowany stan zapalny związany z otyłością. U osób otyłych i/lub insulinoopornych, stężenie wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu jest większe niż u osób szczupłych i zdrowych [4], co często jest wynikiem insulinooporności samej tkanki tłuszczowej i nasileniem lipolizy. Jeśli liczba krążących lipidów przewyższy zdolność tkanki tłuszczowej do wychwytu i gromadzenia kwasów tłuszczowych, wówczas kwasy tłuszczowe ulegają akumulacji w tkankach, do tego nieprzystosowanych, jak wątroba czy mięśnie szkieletowe. Stwierdzono, że mięśniowa akumulacja lipidów jest związana z występowaniem insulinooporności [16]. Na podstawie badań z wykorzystaniem dożyłnej infuzji lipidów zarówno u zwierząt jak i ludzi, Savage i wsp. wysunęli „lipocentryczną” hipotezę indukowania insulinooporności. Stwierdzili, że infuzja lipidów powoduje wzrost stężenia lipidów w osoczu, a następnie prowadzi do akumulacji lipidów w wątrobie i mięśniach szkieletowych [47]. Słuszność hipotezy potwierdzają badania, w których wykorzystano zwierzęta „knock out” niemające genu kodującego ACC2 (podstawowy enzym syntezy *de novo* kwasów tłuszczowych) [15]. Zahamowanie syntezy *de novo* kwasów tłuszczowych chroni zwierzęta przed indukowaniem IRes. Badania te potwierdzają dominującą rolę kwasów tłuszczowych w indukowaniu IRes, jednak mechanizm indukcji nie został dokładnie wyjaśniony. Jedną z pierwszych hipotez, które miały wyjaśnić udział kwasów tłuszczowych w indukowaniu IRes była przedstawiona prawie pół wieku temu hipoteza Randla. Według niej zwiększone stężenie FFA w osoczu wywołuje współzawodnictwo między glukozą i kwasami tłuszczowymi jako substratami oksydacyjnymi w mięśniach [6]. Wynikiem współzawodnictwa, według hipotezy Randla, jest osłabienie metabolizmu glukozy, co prowadzi do indukcji insulinooporności [6]. Jednak badania z wykorzystaniem infuzji lipidów wykazują, że istnieje parogodzinna przerwa między wzrostem stężenia FFA w osoczu, a wystąpieniem insulinooporności [4,10].

Wyniki sugerują, że za indukowanie insulinooporności odpowiadają metabolity kwasów tłuszczowych, a nie same kwasy tłuszczowe. Otyłość wiąże się z akumulacją lipidów nie tylko w tkance tłuszczowej, ale również w mięśniach, wątrobie, komórkach β trzustki. Uwolnione z tkanki tłuszczowej bądź z pożywienia kwasy tłuszczowe (FA) dostają się do komórki w wyniku dyfuzji bądź za pośrednictwem białek transportujących [1,10,23]. Wyróżnić można trzy zasadnicze grupy białek uczestniczących w transporcie kwasów tłuszczowych do komórki: translokaza kwasów tłuszczowych (FAT/CD36) [1], białko wiążące kwasy tłuszczowe (FABPm) [50] oraz rodzina białek transportujących kwasy tłuszczowe (FATP1-6). Dane literaturowe wskazują, że komórkowe umiejscowienie

wienie transporterów kwasów tłuszczowych odgrywa znaczącą rolę w obserwowanym wzroście wychwytu FA w mięśniach szkieletowych zwierząt karmionych dietą bogatą w tłuszczość [43], osób z T2D [12] i osób otyłych [52]. Po wejściu do komórki FA ulegają aktywacji przez przyłączenie koenzymu A (CoA) w reakcji katalizowanej przez syntetazę acylo-CoA (ACS), w wyniku której otrzymuje się długołańcuchowe estry acylo-CoA (LCA-CoA). Kwasy tłuszczowe w postaci LCACoA są substratami w syntezie *de novo* innych lipidów lub też ulegają β -oksydacji w mitochondriach [27] (ryc. 1). Przypuszcza się, że nadmiar acylo-CoA doprowadza do przekroczenia zdolności oksydacyjnych mitochondrium i do nadmiernego wytwarzania wewnątrzmięśniowych lipidów (IMCL). Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe dostają się do mitochondrium na zasadzie dyfuzji biernej, natomiast długołańcuchowe kwasy tłuszczowe są aktywnie transportowane do ich wnętrza dzięki tzw. czólenku karnitynowemu, w którym główną rolę odgrywa palmitylotransferaza karnitynowa 1 (CPT-1) [37]. CPT-1 obecna w zewnętrznej błonie mitochondrialnej, katalizuje transfer grupy acylowej z LCACoA na karnitynę tworząc acylokarnityny. Acylokarnityny przenikając wewnątrz błonę mitochondrialną są następnie przenoszone do wnętrza mitochondrium dzięki translokacie acylokarnityny, umożliwiając transport kwasów tłuszczowych z cytoplazmy do mitochondrium [42]. Zmniejszona ekspresja CPT-1 jest obserwowana w mięśniach szkieletowych osób otyłych, co sugeruje, że w otyłości proces β -oksydacji może być osłabiony. Stwierdzono również, że nadekspresja CPT wzmacnia proces β -oksydacji i chroni komórki przed indukowaną kwasami tłuszczowymi insulinoopornością [13,41]. Malonylo-CoA (główny związek pośredni w syntezie *de novo* kwasów tłuszczowych) hamuje aktywność CPT-1 i w ten sposób także mitochondrialną β -oksydację. Nadmiar wewnątrzkomórkowych lipidów doprowadza do dysfunkcji mitochondrium i do powstania stresu oksydacyjnego związanego z nadmiernym wytwarzaniem reaktywnych form tlenu (ROS). Nadmierne wytwarzanie ROS w mitochondriach również jest związane z indukcją IRES [33]. ROS prowadzą do uszkodzeń DNA, białek i lipidów. Mechanizm udziału ROS w indukowaniu insulinooporności mięśni szkieletowych nie jest w pełni poznany. Zaburzenie równowagi między nadmiernym dokońcowym transportem FA a zdolnością do ich utleniania w mitochondrium powoduje akumulację nie tylko inertnych TAG, lecz także aktywnych biologicznie lipidów: Cer [1,3,6,9], DAG [14] i LCACoA [5,7,8]. Lipidy te bezpośrednio wpływają na hamowanie szlaku insulinowego w mięśniach, zapobiegając translokacji glukotransportera 4 (GLUT4) do błony komórkowej, hamując tym samym wychwyt glukozy.

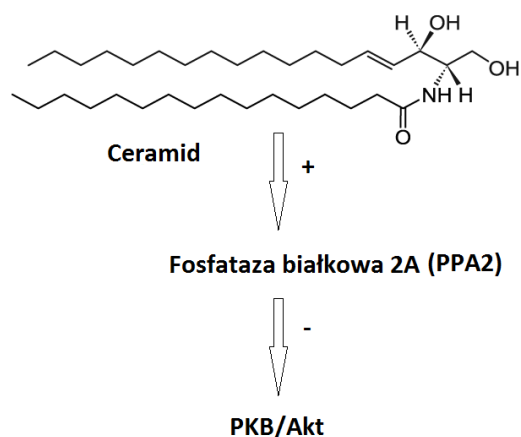
CERAMID

Ceramidy to aktywne biologicznie lipidy należące do grupy sfingolipidów. W budowie chemicznej ceramidu wyróżnić można aminoalkohol – sfingozynę oraz kwas tłuszczowy połączony ze sfingozyną wiązaniem N-acylowym. Jest wtórnym przekaźnikiem sygnału sfingo-

mielinowego szlaku transmisji i może aktywować bądź hamować aktywność różnych enzymów i czynników transkrypcyjnych, uczestnicząc w regulacji takich procesów komórkowych jak proliferacja różnicowanie komórkowe i apoptoza [30,36,40]. Niedawne doniesienia wskazują na udział ceramidu w patogenezie wielu chorób m.in. chorobie niedokrwiennej serca, insulinooporności i cukrzycy typu 2 (T2D). Udział ceramidu w indukowaniu insulinooporności polega na hamowaniu aktywności kinazy białkowej B (PKB/Akt) dzięki stymulacji fosfatazy 2A (PP2A) (ryc. 2). Fosfataza utrzymuje w stanie nieufosforylowanym PKB/Akt, co hamuje szlak insulinowy na tym etapie uniemożliwiając translokację GLUT4 do błony komórkowej. Zmniejsza to dokońcowy transport glukozy. Wykazano również, że mięśniowa zawartość ceramidu znacząco koreluje ze stężeniem kwasów tłuszczowych w osoczu [2]. Zwiększoną zawartość ceramidu obserwowano w mięśniach szkieletowych insulinoopornych zwierząt [55], ludzi poddanych infuzji lipidów [53] oraz otyłych i insulinoopornych [2]. Stwierdzono również, że dieta bogata w nasycone i nienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA) w odmienny sposób wpływa na metabolizm ceramidu w mięśniach szkieletowych [7]. Z danych literaturowych wynika, że stosowanie diety bogatej w wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 u osób otyłych poprawia wrażliwość tkanek na insulinę, zwiększa ekspresję genów regulujących metabolizm glukozy w mięśniach szkieletowych oraz wpływa na obniżenie zawartości aktywnych biologicznie lipidów w mięśniach szkieletowych [32]. Czynnikiem łączącym korzystny wpływ diety bogatej w kwasy omega-3 na insulinooporność tkanek może być spadek zawartości ceramidu w mięśniach obserwowany u zwierząt otrzymujących kwasy omega-3 [32].

DAG

Inną grupą lipidów, która jest odpowiedzialna za indukowanie insulinooporności mięśniowej są diacyloglicerole (DAG). DAG należące do grupy glicerolipidów składają



Ryc. 2. Wpływ ceramidu na aktywność fosfatazy białkowej 2A i kinazy białkowej B (Akt/PKB)

się z cząsteczki glicerolu i dwóch reszt kwasów tłuszczowych. Powstawać mogą w wyniku rozpadu fosfolipidów błonowych w reakcji katalizowanej przez fosfolipazę C, hydrolizy triacylogliceroli lub *de novo* przez estryfikację glicerolo-3-fosforanu dwoma cząsteczkami LCACoA [54]. Związki te od dawna są znane jako aktywne biologicznie lipidy pełniące rolę wtórnych przekaźników sygnału. W komórkowym szlaku transmisji sygnału, DAG aktywuje kinazę białkową C. Badania ostatnich lat dowiodły, że DAG są jedną z grup lipidów, których akumulacja komórkowa indukuje insulinooporność mięśniową. Mięśniową akumulację DAG zaobserwowano u zwierząt karmionych HFD [39,49]. Wykazano, że wzrost stężenia DAG w mięśniach uaktywnia PKC θ i PKC ϵ , które są odpowiedzialne za katalizowanie reakcji fosforylacji reszt serynowych i/lub treoninowych receptora insulinowego (IR) oraz substratu receptora insulinowego IRS1/2. Fosforylacja reszt serynowych i/lub treoninowych zamiast reszt tyrozynowych, prowadzi do zahamowania insulinowego szlaku transmisji sygnałów na etapie aktywacji IR oraz substratu IRS1/2. U zwierząt karmionych HFD stwierdzono w mięśniach aktywację PKC ϵ i PKC θ , która korelowała z mięśniowym stężeniem DAG [49]. Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że infuzja intralipidu powoduje trzykrotny wzrost zawartości DAG w komórkach i prowadzi do zahamowania insulinowego szlaku transmisji sygnału w wyniku aktywacji kinazy PKC θ [56].

LCACoA

LCACoA to aktywowana postać kwasów tłuszczowych, powstająca w wyniku reakcji katalizowanej przez syntazę acylo-CoA (ACS). LCACoA, jako cząsteczki aktywne

biologicznie bezpośrednio hamują insulinowy szlak transmisji sygnałów, a pośrednio jest substratem w syntezie *de novo* innych aktywnych biologicznie lipidów, w tym ceramidu i DAG. Wyniki badań wskazują, że akumulacja LCACoA i DAG hamuje szlak insulinowy na tym samym poziomie, aktywując swoiste, serynowo/treoninowe postaci PKC [48,56]. Zwiększoną zawartość LCACoA i osłabiony insulinozależny wychwyty glukozy zaobserwowano u osób otyłych [18] oraz u zwierząt karmionych dietą bogatotłuszczową [19]. W badaniach, w których doprowadzono do dużego spadku zawartości LCACoA u karmionych dietą bogatotłuszczową zwierząt stwierdzono wzrost insulinozależnego wychwyty glukozy przez mięśnie, co negatywnie korelowało z zawartością LCACoA [38]. Badania ostatnich lat wskazują, że akumulacja estrów acylo-CoA wpływa na indukcję insulinooporności nie tylko w mięśniach szkieletowych, lecz również w tkance tłuszczowej.

Akumulacja każdej z wymienionych grup lipidów hamuje szlak insulinowy w mięśniach szkieletowych oraz zwiększa tempo glukoneogenezy wątrobowej. Z tego powodu wysunięto „lipocentryczną” hipotezę insulinooporności wskazującą na dominującą rolę kwasów tłuszczowych w indukowaniu stanu insulinooporności [47]. Mimo wieloletnich badań, dokładny mechanizm udziału kwasów tłuszczowych w procesie indukowania insulinooporności nie został jeszcze wyjaśniony. Nie wiadomo też, która z tych grup lipidów spełnia najistotniejszą rolę w procesie indukowania insulinooporności. Konieczne są dalsze badania które w pełni wyjaśnią zależność między występowaniem otyłości a mięśniową akumulacją LCACoA, DAG i Cer oraz wpływ każdej z tych grup lipidów na działanie szlaku insulinowego.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abumrad N., Harmon C., Ibrahimi A.: Membrane transport of long-chain fatty acids: evidence for a facilitated process. *J. Lipid Res.*, 1998; 39: 2309-2318
- [2] Adams J.M., Pratipanawatr T., Berria R., Wang E., DeFronzo R.A., Sullards M.C., Mandarino L.J.: Ceramide content is increased in skeletal muscle from obese insulin-resistant humans. *Diabetes*, 2004; 53: 25-31
- [3] Axelsson J., Heimbürger O., Lindholm B., Stenvinkel P.: Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J. Ren. Nutr.*, 2005; 15: 131-136
- [4] Belfort R., Mandarino L., Kashyap S., Wirfel K., Pratipanawatr T., Berria R., DeFronzo R.A., Cusi K.: Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes*, 2005; 54: 1640-1648
- [5] Björntorp P.: Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care*, 1991; 14: 1132-1143
- [6] Błachnio-Zabielska A.U., Baranowski M., Hirnle T., Zabielski P., Lewczuk A., Dmitruk I., Górski J.: Increased bioactive lipids content in human subcutaneous and epicardial fat tissue correlates with insulin resistance. *Lipids*, 2012; 47: 1131-1141
- [7] Błachnio-Zabielska A., Baranowski M., Zabielski P., Gorski J.: Effect of high fat diet enriched with unsaturated and diet rich in saturated fatty acids on sphingolipid metabolism in rat skeletal muscle. *J. Cell. Physiol.*, 2010; 225: 786-791
- [8] Błachnio-Zabielska A.U., Koutsari C., Tchkonja T., Jensen M.D.: Sphingolipid content of human adipose tissue: relationship to adiponectin and insulin resistance. *Obesity*, 2012; 20: 2341-2347
- [9] Błachnio-Zabielska A.U., Pułka M., Baranowski M., Nikolajuk A., Zabielski P., Górski M., Górski J.: Ceramide metabolism is affected by obesity and diabetes in human adipose tissue. *J. Cell. Physiol.*, 2012; 227: 550-557
- [10] Bonen A., Miskovic D., Kiens B.: Fatty acid transporters (FABPpm, FAT, FATP) in human muscle. *Can. J. Appl. Physiol.*, 1999; 24: 515-523
- [11] Bonzón-Kulichenko E., Schwudke D., Gallardo N., Moltó E., Fernández-Agulló T., Shevchenko A., Andrés A.: Central leptin regulates total ceramide content and sterol regulatory element binding protein-1C proteolytic maturation in rat white adipose tissue. *Endocrinology*, 2009; 150: 169-178
- [12] Bruce C.R., Anderson M.J., Carey A.L., Newman D.G., Bonen A., Kriketos A.D., Cooney G.J., Hawley J.A.: Muscle oxidative capacity is a better predictor of insulin sensitivity than lipid status. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 5444-5451

- [13] Bruce C.R., Brodin C., Turner N., Cleasby M.E., van der Leij F.R., Cooney G.J., Kraegen E.W.: Overexpression of carnitine palmitoyltransferase 1 in skeletal muscle in vivo increases fatty acid oxidation and reduces triacylglycerol esterification. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 292: E1231-E1237
- [14] Chang L., Chiang S.H., Saltiel A.R.: Insulin signaling and the regulation of glucose transport. *Mol. Med.*, 2004; 10: 65-71
- [15] Choi C.S., Savage D.B., Abu-Elheiga L., Liu Z.X., Kim S., Kulkarni A., Distefano A., Hwang Y.J., Reznick R.M., Codella R., Zhang D., Cline G.W., Wakil S.J., Shulman G.I.: Continuous fat oxidation in acetyl-CoA carboxylase 2 knockout mice increases total energy expenditure, reduces fat mass, and improves insulin sensitivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 16480-16485
- [16] Consitt L.A., Bell J.A., Houmard J.A.: Intramuscular lipid metabolism, insulin action, and obesity. *IUBMB Life*, 2009; 61: 47-55
- [17] DeFronzo R.A., Jacot E., Jequier E., Maeder E., Wahren J., Felber J.P.: The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes*, 1981; 30: 1000-1007
- [18] Dohm G.L., Tapscott E.B., Pories W.J., Dabbs D.J., Flickinger E.G., Meelheim D., Fushiki T., Atkinson S.M., Elton C.W., Caro J.F.: An in vitro human muscle preparation suitable for metabolic studies. Decreased insulin stimulation of glucose transport in muscle from morbidly obese and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.*, 1988; 82: 486-494
- [19] Ellis B.A., Poynten A., Lowy A.J., Furler S.M., Chisholm D.J., Kraegen E.W., Cooney G.J.: Long-chain acyl-CoA esters as indicators of lipid metabolism and insulin sensitivity in rat and human muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2000; 279: E554-E560
- [20] Folli F., Saad M.J., Backer J.M., Kahn C.R.: Insulin stimulation of phosphatidylinositol 3-kinase activity and association with insulin receptor substrate 1 in liver and muscle of the intact rat. *J. Biol. Chem.*, 1992; 267: 22171-22177
- [21] Frøsig C., Rose A.J., Treebak J.T., Kiens B., Richter E.A., Wojtaszewski J.F.: Effects of endurance exercise training on insulin signaling in human skeletal muscle: interactions at the level of phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and AS160. *Diabetes*, 2007; 56: 2093-2102
- [22] Goodpaster B.H., Kelley D.E.: Skeletal muscle triglyceride: marker or mediator of obesity-induced insulin resistance in type 2 diabetes mellitus? *Curr. Diab. Rep.*, 2002; 2: 216-222
- [23] Hamilton J.A.: Fatty acid transport: difficult or easy? *J. Lipid Res.*, 1998; 39: 467-481
- [24] Hotamisligil G.S.: Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; 4, 24 Suppl.: S23-S27
- [25] Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M.: Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993; 259: 87-91
- [26] Ipavec-Levasseur S., Croci I., Choquette S., Byrne N.M., Cowin G., O'Moore-Sullivan T.M., Prins J.B., Hickman I.J.: Effect of 1-h moderate-intensity aerobic exercise on intramyocellular lipids in obese men before and after a lifestyle intervention. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 2015; 40: 1262-1268
- [27] Jeukendrup A.E.: Regulation of fat metabolism in skeletal muscle. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2002; 967: 217-235
- [28] Kershaw E.E., Flier J.S.: Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2548-2556
- [29] Kolak M., Westerbacka J., Velagapudi V.R., Wågsäter D., Yetukuri L., Makkonen J., Rissanen A., Häkkinen A.M., Lindell M., Bergholm R., Hamsten A., Eriksson P., Fisher R.M., Oresic M., Yki-Järvinen H.: Adipose tissue inflammation and increased ceramide content characterize subjects with high liver fat content independent of obesity. *Diabetes*, 2007; 56: 1960-1968
- [30] Kolesnick R., Fuks Z.: Radiation and ceramide-induced apoptosis. *Oncogene*, 2003; 22: 5897-5906
- [31] Kramer H.F., Witczak C.A., Taylor E.B., Fujii N., Hirshman M.F., Goodyear L.J.: AS160 regulates insulin- and contraction-stimulated glucose uptake in mouse skeletal muscle. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 31478-31485
- [32] Lanza I.R., Blachnio-Zabielska A., Johnson M.L., Schimke J.M., Jakaitis D.R., Lebrasseur N.K., Jensen M.D., Nair K.S., Zabielski P.: Influence of fish oil on skeletal muscle mitochondrial energetics and lipid metabolites during high-fat diet. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2013; 304: E1391-E1403
- [33] Lefort N., Glancy B., Bowen B., Willis W.T., Bailowitz Z., De Filippis E.A., Brophy C., Meyer C., Højlund K., Yi Z., Mandarino L.J.: Increased reactive oxygen species production and lower abundance of complex I subunits and carnitine palmitoyltransferase 1B protein despite normal mitochondrial respiration in insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes*, 2010; 59: 2444-2452
- [34] Lin J., Choi Y.H., Hartzell D.L., Li C., Della-Fera M.A., Baile C.A.: CNS melanocortin and leptin effects on stearyl-CoA desaturase-1 and resistin expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 311: 324-328
- [35] Long S.D., Pekala P.H.: Lipid mediators of insulin resistance: ceramide signalling down-regulates GLUT4 gene transcription in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. J.*, 1996; 319: 179-184
- [36] MacRae V.E., Burdon T., Ahmed S.F., Farquharson C.: Ceramide inhibition of chondrocyte proliferation and bone growth is IGF-I independent. *J. Endocrinol.*, 2006; 191: 369-377
- [37] McGarry J.D., Brown N.F.: The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system. From concept to molecular analysis. *Eur. J. Biochem.*, 1997; 244: 1-14
- [38] Oakes N.D., Bell K.S., Furler S.M., Camilleri S., Saha A.K., Ruderman N.B., Chisholm D.J., Kraegen E.W.: Diet-induced muscle insulin resistance in rats is ameliorated by acute dietary lipid withdrawal or a single bout of exercise: parallel relationship between insulin stimulation of glucose uptake and suppression of long-chain fatty acyl-CoA. *Diabetes*, 1997; 46: 2022-2028
- [39] Oakes N.D., Kennedy C.J., Jenkins A.B., Laybutt D.R., Chisholm D.J., Kraegen E.W.: A new antidiabetic agent, BRL 49653, reduces lipid availability and improves insulin action and glucose regulation in the rat. *Diabetes*, 1994; 43: 1203-1210
- [40] Oh H.L., Seok J.Y., Kwon C.H., Kang S.K., Kim Y.K.: Role of MAPK in ceramide-induced cell death in primary cultured astrocytes from mouse embryonic brain. *Neurotoxicology*, 2006; 27: 31-38
- [41] Perdomo G., Commerford S.R., Richard A.M., Adams S.H., Corkey B.E., O'Doherty R.M., Brown N.F.: Increased β -oxidation in muscle cells enhances insulin-stimulated glucose metabolism and protects against fatty acid-induced insulin resistance despite intramyocellular lipid accumulation. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 27177-27186
- [42] Ramsay R.R., Zammit V.A.: Carnitine acyltransferases and their influence on CoA pools in health and disease. *Mol. Aspects Med.*, 2004; 25: 475-493
- [43] Roepstorff C., Helge J.W., Vistisen B., Kiens B.: Studies of plasma membrane fatty acid-binding protein and other lipid-binding proteins in human skeletal muscle. *Proc. Nutr. Soc.*, 2004; 63: 239-244
- [44] Samad F., Badeanlou L., Shah C., Yang G.: Adipose tissue and ceramide biosynthesis in the pathogenesis of obesity. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2011; 721: 67-86
- [45] Samad F., Hester K.D., Yang G., Hannun Y.A., Bielawski J.: Altered adipose and plasma sphingolipid metabolism in obesity: a potential mechanism for cardiovascular and metabolic risk. *Diabetes*, 2006; 55: 2579-2587
- [46] Samad F., Loskutoff D.J.: Tissue distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in obese mice. *Mol. Med.*, 1996; 2: 568-582

- [47] Savage D.B., Petersen K.F., Shulman G.I.: Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol. Rev.*, 2007; 87: 507-520
- [48] Schmitz-Peiffer C.: Protein kinase C and lipid-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2002; 967: 146-157
- [49] Schmitz-Peiffer C., Browne C.L., Oakes N.D., Watkinson A., Chisholm D.J., Kraegen E.W., Biden T.J.: Alterations in the expression and cellular localization of protein kinase C isozymes ϵ and θ are associated with insulin resistance in skeletal muscle of the high-fat-fed rat. *Diabetes*, 1997; 46: 169-178
- [50] Schwieterman W., Sorrentino D., Potter B.J., Rand J., Kiang C.L., Stump D., Berk P.D.: Uptake of oleate by isolated rat adipocytes is mediated by a 40-kDa plasma membrane fatty acid binding protein closely related to that in liver and gut. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988; 85: 359-363
- [51] Seufert J.: Leptin effects on pancreatic β -cell gene expression and function. *Diabetes*, 2004; 53, Suppl. 1: S152-S158
- [52] Simoneau J.A., Veerkamp J.H., Turcotte L.P., Kelley D.E.: Markers of capacity to utilize fatty acids in human skeletal muscle: relation to insulin resistance and obesity and effects of weight loss. *FASEB J.*, 1999; 13: 2051-2060
- [53] Straczkowski M., Kowalska I., Nikolajuk A., Dzienis-Straczkowska S., Kinalska I., Baranowski M., Zendzian-Piotrowska M., Brzezinska Z., Gorski J.: Relationship between insulin sensitivity and sphingomyelin signaling pathway in human skeletal muscle. *Diabetes*, 2004; 53: 1215-1221
- [54] Timmers S., Schrauwen P., de Vogel J.: Muscular diacylglycerol metabolism and insulin resistance. *Physiol. Behav.*, 2008; 94: 242-251
- [55] Turinsky J., O'Sullivan D.M., Bayly B.P.: 1,2-Diacylglycerol and ceramide levels in insulin-resistant tissues of the rat in vivo. *J. Biol. Chem.*, 1990; 265: 16880-16885
- [56] Yu C., Chen Y., Cline G.W., Zhang D., Zong H., Wang Y., Bergeron R., Kim J.K., Cushman S.W., Cooney G.J., Atcheson B., White M.F., Kraegen E.W., Shulman G.I.: Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 50230-50236

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.