

Received: 2015.05.29
Accepted: 2016.10.19
Published: 2016.12.20

Insulinooporność a przewlekła reakcja zapalna

Insulin resistance and chronic inflammation

Natalia Matulewicz¹, Monika Karczewska-Kupczewska^{1,2}

¹Zakład Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Zakład Profilaktyki Chorób Metabolicznych, Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie

Streszczenie

Insulinooporność jest stanem zmniejszonej odpowiedzi biologicznej tkanek na insulinę. Badania ostatnich lat spowodowały wzrost zainteresowania rolą przewlekłej reakcji zapalnej o niskiej aktywności w patogenezie insulinooporności. Tkanka tłuszczowa osób otyłych cechuje się nasiloną aktywnością lipolityczną i uwalnianiem dużej ilości wolnych kwasów tłuszczowych, które hamują działanie insuliny w organizmie. Hipertroficzne adipocyty są także źródłem cytokin prozapalnych nasilających insulinooporność zarówno w samych komórkach tłuszczowych, jak i w innych tkankach. Aktywowane przez mediatory zapalenia szlaki związane z czynnikiem jądrowym κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) oraz kinazą c-Jun N-końcową (c-Jun N-terminal kinase, JNK) są ogniwem łączącym przewlekłą reakcję zapalną z insulinoopornością. Ponadto, komórki układu immunologicznego znajdujące się w tkankach insulinowrażliwych, mają także istotne znaczenie w rozwoju procesów zapalnych i indukowaniu insulinooporności. W artykule omówiono dane dotyczące aktywacji stanu zapalnego w tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych, wątrobie oraz komórkach śródbłonna w czasie rozwoju insulinooporności.

Słowa kluczowe:

insulinooporność • stan zapalny • tkanka tłuszczowa • makrofagi

Summary

Insulin resistance is a condition of reduced biological response to insulin. Growing evidence indicates the role of the chronic low-grade inflammatory response in the pathogenesis of insulin resistance. Adipose tissue in obesity is characterized by increased lipolysis with the excessive release of free fatty acids, and is also a source of proinflammatory cytokines. Both these factors may inhibit insulin action. Proinflammatory cytokines exert their effect by stimulating major inflammatory NF κ B and JNK pathways within the cells. Inflammatory processes in other insulin responsive tissues may also play a role in inducing insulin resistance. This paper is an overview of the chronic low-grade inflammation in adipose tissue, skeletal muscle, liver and endothelial cells during the development of insulin resistance.

Key words:

insulin resistance • inflammation • adipose tissue • macrophages

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1226662>

Word count:

5438

Tables:

–

Figures:

1

References:

129

Adres autorki: dr hab. n. med. Monika Karczewska-Kupczewska, Zakład Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 71a, 15-540 Białystok; e-mail: monika3101@wp.pl

WPROWADZENIE

Insulina, wydzielana przez komórki β wysp trzustkowych, jest hormonem anabolicznym, powoduje odkładanie glikogenu w wątrobie i mięśniach szkieletowych. Ponadto, zwiększa wychwyt aminokwasów przez tkanki i nasila syntezę białka. Pobudza także lipogenezę i hamuje lipolizę, przez co doprowadza do magazynowania wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) w postaci triacylogliceroli (TAG) w tkance tłuszczowej. Insulina jest hormonem obniżającym stężenie glukozy we krwi przez zwiększenie wychwyty glukozy przez mięśnie i tkankę tłuszczową. Pobudza oksydację glukozy, glikogenogenezę oraz hamuje glukoneogenezę i glikogenezę. Oprócz działania metabolicznego jest również czynnikiem mitogennym. Promuje wzrost, proliferację, migrację komórek oraz hamuje apoptozę. Ma także właściwości wazodylatacyjne - stymuluje wytwarzanie tlenku azotu (nitrogen oxide, NO). Badania wskazują, że wlew insuliny w małej dawce działa przeciwwzajemnie [24].

Działanie insuliny odbywa się przez swoisty receptor insulinowy (insulin receptor, IR), należący do rodziny receptorów mających aktywność kinazy tyrozynowej [29]. Liczba receptorów na powierzchni błon poszczególnych komórek jest zróżnicowana, a najbogatsze pod tym względem są hepatocyty, adipocyty oraz mięśnie. IR jest tetramerem złożonym z dwóch podjednostek α i dwóch podjednostek β . Po związaniu się insuliny ze swoistym regionem podjednostki α zmienia się konfiguracja receptora, co prowadzi do autofosforylacji reszt tyrozyny w podjednostce β . W następstwie autofosforylacji podjednostka β nabiera właściwości aktywnej kinazy tyrozynowej i z udziałem adenylozotryfosforanu (ATP) fosforyluje reszty tyrozynowe białek substratowych. Należą do nich m.in. białka określane jako substraty receptora insuliny (insulin receptor substrate, IRS), a najważniejszymi z nich są IRS-1 i IRS-2. Istotną rolę odrywają także izoformy białka Shc [116]. Fosforylacja reszt tyrozynowych receptora insulinowego i/lub IRS odgrywa główną rolę w przekazywaniu sygnału komórkowego pod wpływem insuliny. Natomiast fosforylacja reszt serynowych i treoninowych receptora insulinowego i/lub IRS hamuje działanie insuliny [3]. Przez fosforylację reszt tyrozynowych w IRS-1 i IRS-2 dochodzi do pobudzenia dwóch szlaków sygnalizacji insuliny. Aktywacja szlaku 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) generuje metaboliczną odpowiedź na hormon [17]. Natomiast drugi szlak, wskutek zaangażowania kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (mitogen-activated protein kinase, MAPK) odpowiada za działanie mitogenne insuliny [32]. Oba szlaki mogą na siebie oddziaływać. PI3K jest heterodimerem zbudowanym z dwóch podjednostek: regulatorowej p85 i katali-

tycznej p110. Białka IRS łączą się z podjednostką p85, aktywując podjednostkę p110, co prowadzi do fosforylacji fosfatydyloinozytolu błon komórkowych. Skutkiem jest fosforylacja i aktywacja białkowej kinazy B (protein kinase B, PKB), zwanej inaczej białkiem Akt, która reguluje translokację insulinozależnego transportera glukozy 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) z cytoplazmy do błony komórkowej [117]. Insulina, przez szlak PI3K, uczestniczy także w procesach glikolizy, syntezy białek, lipidów i glikogenogenezy. Stwierdzono też, że stymulujące działanie insuliny na wytwarzanie NO zależy od aktywacji PI3K i Akt. Ponadto, insulina przez stymulację Akt hamuje apoptozę komórek [49].

Mechanizm sygnalizacji insuliny jest wieloetapowy i podlega precyzyjnej regulacji. Zaburzenie transmisji sygnału komórkowego insuliny stanowi molekularne podłoże rozwoju insulinooporności, czyli stanu upośledzonej odpowiedzi biologicznej tkanek na insulinę [93]. Osłabiona wrażliwość tkanek na insulinę jest najczęściej wynikiem zaburzeń postreceptorowej sygnalizacji hormonu.

W wyniku insulinooporności w różnych tkankach występują zaburzenia metaboliczne [93]. Stwierdza się zmniejszenie wychwyty i zużycia glukozy w procesie oksydacji oraz zaburzenia jej spichrzania w postaci glikogenu w mięśniach szkieletowych. W tkance tłuszczowej obserwuje się brak hamującego wpływu insuliny na procesy lipolizy. Natomiast upośledzone działanie insuliny w wątrobie zmniejsza hamowanie wątrobowego wytwarzania glukozy [10].

Insulinooporność jest głównym czynnikiem patogenicznym cukrzycy typu 2 [93,94]. Obniżenie wrażliwości tkanek na insulinę jest kompensowane przez hiperinsulinemię, dzięki temu u części osób z insulinoopornością przez wiele lat nie rozwija się cukrzyca typu 2. U osób tych stwierdza się natomiast inne elementy składowe zespołu metabolicznego, czyli otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze, aterogenną dyslipidemię, tj. hipertriglicydemię, obniżone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (high density lipoprotein, HDL) oraz obecność małych, gęstych cząsteczek lipoprotein (low density lipoprotein, LDL).

Insulinooporność i ściśle z nią związana otyłość łączą się z przewlekłą reakcją zapalną o niskiej aktywności (low grade inflammation) w różnych tkankach. Już wiele lat temu zauważono, że duże dawki salicylanów zmniejszają glukozurię, a także stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 [120]. W 1993 r. wykazano, że ekspresja prozapalnej cytokiny - czynnika martwicy nowotworów α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) jest zwiększona w tkance tłuszczowej myszy z otyłością, a neutraliza-



cja TNF- α poprawia wrażliwość tkanek na insulinę [52]. Zaobserwowano również, że TNF- α hamuje aktywność kinazy tyrozynowej receptora insuliny, przez co przyczynia się do rozwoju insulinooporności [51]. Badania te spowodowały wzrost zainteresowania rolą przewlekłej reakcji zapalnej w patogenezie insulinooporności.

Praca omawia dane dotyczące aktywacji stanu zapalnego w tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych, wątrobie oraz komórkach śródbłonna w czasie rozwoju insulinooporności.

TKANKA TŁUSZCZOWA

Zaburzona adipogeneza

Tkanka tłuszczowa jest postrzegana nie tylko jako rezerwuuar energetyczny organizmu, lecz przede wszystkim jako aktywny organ endokryny, syntetyzujący liczne biologicznie czynne peptydy (adipokiny) działające w obrębie tkanki tłuszczowej (działanie autokrynnie i parakrynnie), a także na odległe tkanki i narządy (działanie endokrynnie). W tkance tłuszczowej stwierdza się także ekspresję wielu receptorów hormonów i cytokin, m.in. receptory TNF- α (tumor necrosis factor receptor, TNFR). Podstawową masę tkanki tłuszczowej tworzą komórki tłuszczowe – adipocyty, których główną funkcją jest magazynowanie TAG, będących głównym materiałem zapasowym energetycznym organizmu [71]. W czasie długotrwałego zaburzenia równowagi energetycznej organizmu, gdy energia z pożywienia jest pobierana w nadmiarze w stosunku do jej wydatkowania, występuje zjawisko dodatniego bilansu energetycznego i rozwoju otyłości. Wzrost masy tkanki tłuszczowej odbywa się pod wpływem dwóch mechanizmów [7]. Gromadzenie się TAG w już istniejących adipocytach prowadzi do wzrostu ich rozmiarów, czyli do zjawiska hipertrofii. Natomiast gdy liczba adipocytów jest niewystarczająca do magazynowania rosnącej ilości TAG, powstają nowe preadipocyty z mezenchymalnych komórek prekursorowych. Następnie preadipocyty przekształcają się w dojrzałe komórki tłuszczowe, zjawisko to nazywane jest hiperplazją.

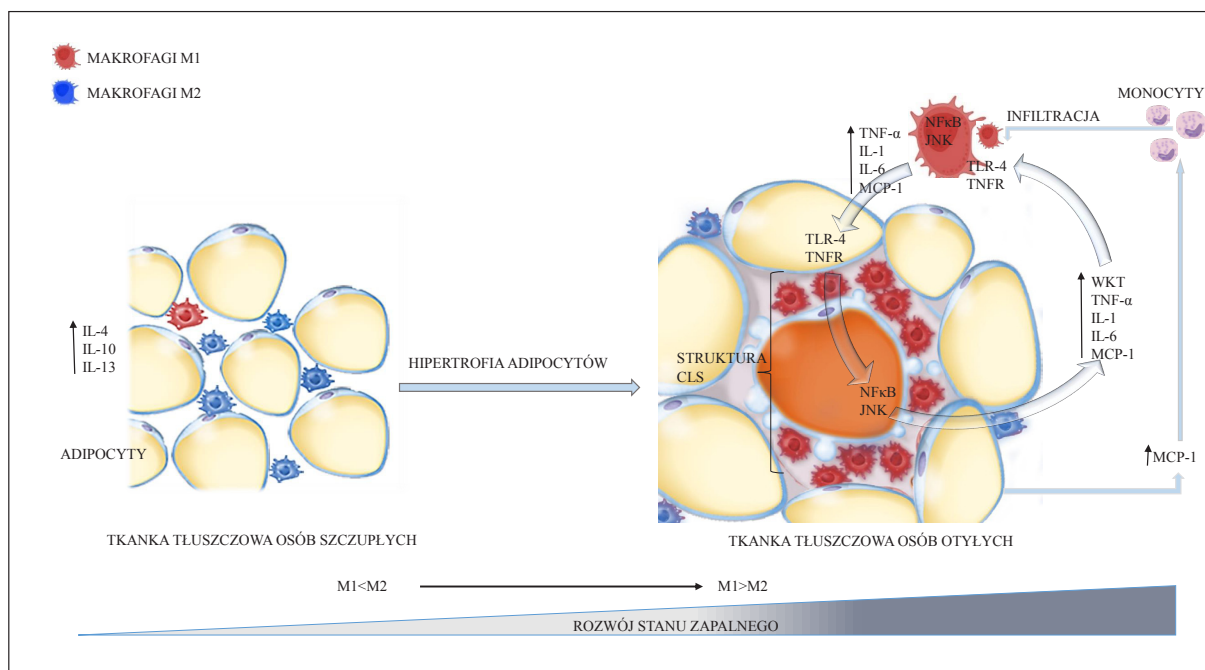
Tak długo, jak tkanka tłuszczowa jest zdolna do przechowywania nadmiaru energii w wyniku hipertrofii i/lub hiperplazji, tak długo nie rozwijają się jawne zaburzenia metaboliczne. Natomiast w chwili, gdy tkanka tłuszczowa nie jest już w stanie pozyskać nowych adipocytów, dochodzi do znacznego powiększania się już istniejących komórek. Hipertroficzne adipocyty stają się odporne na antylipolityczne działanie insuliny i mają zmniejszoną zdolność gromadzenia lipidów. Gdy zdolności magazynujące adipocytów zostaną przekroczone, tłuszcze gromadzą się m.in. w komórkach mięśniowych, wątrobowych wywołując ich oporność na działanie insuliny [105]. Jest to tzw. zjawisko lipotoksyczności. Ponadto, hipertroficzne adipocyty wytwarzają duże ilości cytokin prozapalnych, które również zaburzają sygnalizację insuliny, a nie wydzielają prawidłowej ilości adipokin uwrażliwiających na działanie

insuliny, takich jak adiponektyna [30]. Wykazano także, że nadmierne gromadzenie się lipidów w adipocytach prowadzi do aktywacji oksydazy NADPH i powstawania reaktywnych form tlenu (reactive oxygen species, ROS) [40], dochodzi do rozwoju reakcji zapalnej o niskiej aktywności i insulinooporności.

Duże znaczenie ma również dystrybucja tkanki tłuszczowej. Trzewna tkanka tłuszczowa, w porównaniu do podskórnej, jest mniej wrażliwa na antylipolityczne działanie insuliny i dlatego uwalnia większe ilości WKT. Ponadto wytwarza więcej substancji białkowych nasilających insulinooporność [14].

Należy także podkreślić, że zaburzenia adipogenezy i lipogenezy mogą mieć podłoże genetyczne. W zjawisku różnicowania preadipocytów w kierunku adipocytów, a także w aktywacji różnych genów niezbędnych do magazynowania lipidów, główną rolę odgrywają czynniki transkrypcyjne, takie jak receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ), białka wiążące się z sekwencją wzmacniającą CCAAT (CCAAT/enhancer binding proteins, C/EBP) $-\alpha$, $-\beta$, $-\delta$ oraz białko wiążące element regulatorowy steroli 1 (sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1) [97]. Ponadto aktywacja PPAR γ doprowadza do apoptozy olbrzymich komórek tłuszczowych. Upośledzenie funkcji chociażby jednego z tych czynników może zaburzyć konwersję prekursorów komórek tłuszczowych, prawidłową proliferację i różnicowanie adipocytów oraz magazynowanie lipidów w adipocytach. Pojedyncza mutacja w genie PPAR γ może zaburzać różnicowanie adipocytów i tworzenie małych adipocytów, bardziej wrażliwych na działanie insuliny [54]. Supresja C/EBP- α , PPAR γ zmniejsza syntezę wielu białek swoistych dla adipocytów, takich jak białko wiążące kwasy tłuszczowe 2 (adipocyte fatty acid-binding protein 2, aP2), syntaza kwasów tłuszczowych, karboksylaza acetylo-CoA, czy też dehydrogenaza glicero-3-fosforanowa [61]. Czynniki transkrypcyjne mogą też być inaktywowane przez cytokiny prozapalne. Wykazano, że TNF- α hamuje ekspresję PPAR γ w tkance tłuszczowej [54].

Badania ostatniej dekady wykazały, że zaangażowane w adipogenezę czynniki transkrypcyjne są regulowane przez szlak sygnałowy wielu białek z rodziny Wnt (wingless/MMTV integration site). Częsteczki Wnt odgrywają istotną rolę w morfogenezie i różnicowaniu tkanek [81]. W obrębie szlaku sygnałowego białek Wnt wyróżnia się ścieżkę klasyczną (kanoniczną), zależną od białka β -kateniny oraz ścieżki niekanoniczne, niezależne od β -kateniny. Aktywacja szlaku Wnt silnie hamuje adipogenezę [99]. Wykazano, że zwierzęta doświadczalne, z wprowadzoną transgenicznie nadekspresją Wnt10B, były odporne na powstanie otyłości wywołanej dietą bogatą w tłuszcze, co wyrażało się obniżoną zawartością tkanki tłuszczowej [123]. Ross i wsp. wykazali, że Wnt10B podtrzymuje preadipocyty w niezmiennym stanie, hamując działanie czynników PPAR γ i C/EBP- α



Ryc. 1. Mechanizm rozwoju stanu zapalnego w tkance tłuszczowej. W tkance tłuszczowej osób szczupłych przeważają makrofagi o fenotypie M2, które syntezują przeciwzapalne interleukiny m.in. IL-4, -10, -13. Wraz z rozwojem otyłości dochodzi do hipertrofii adipocytów. Hipertroficzne adipocyty wydzielają cytokiny prozapalne, w tym chemokinę MCP-1, która odgrywa istotną rolę w rekrutacji monocytów do tkanki tłuszczowej. Skutkuje to infiltracją tkanki tłuszczowej przez prozapalne makrofagi M1, które są również źródłem tej chemokiny. Ponadto, makrofagi M1, przeważające w tkance tłuszczowej osób otyłych, otaczają obumarlę adipocyty, tworząc struktury podobne do korony (crown like structures, CLS), syntetyzując prozapalne cytokiny m.in. TNF- α , IL-1, -6. Cytokiny te łącząc się z receptorami na powierzchni adipocytów i makrofagów aktywują szlaki prozapalne NF- κ B i JNK, przyczyniając się do dalszego zwiększonego wytwarzania cytokin zapalnych przez te komórki. Hipertroficzne adipocyty uwalniają zwiększone ilości WKT, które przez receptory TLR-4 znajdujące się na powierzchni adipocytów i makrofagów M1, również aktywują szlaki zapalne. Między makrofagami a adipocytami dochodzi do powstania „błędnego koła” wzmacniającego odpowiedź zapalną w tkance tłuszczowej

[99]. Zaburzenia sygnalizacji białek szlaku Wnt również mogą być odpowiedzialne za niewydolność tkanki tłuszczowej jako rezerwuaru energetycznego.

Podsumowując, tkanka tłuszczowa z różnych powodów, może utracić zdolność magazynowania energii w postaci tłuszczu. Niewydolna tkanka tłuszczowa cechuje się nasiloną aktywnością lipolityczną i uwalnianiem dużej ilości WKT, które hamują działanie insuliny. Ponadto hipertroficzne adipocyty są źródłem cytokin prozapalnych nasilających insulinooporność.

Aktywacja szlaków prozapalnych

W obrębie tkanki tłuszczowej mediatory stanu zapalnego, czyli WKT, ROS i cytokiny prozapalne m.in. TNF- α , interleukina (interleukin, IL) 1 aktywują szlaki prozapalne związane z czynnikiem jądrowym κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) oraz kinazę serynowo-treoninową – kinazę c-jun NH2-końcową (c-Jun N-terminal kinase, JNK) [50,66]. Ścieżki sygnałowe stanowią ogniwo łączące insulinooporność ze stanem zapalnym.

Czynnik jądrowy κ B jest kompleksem białkowym, złożonym z dwóch podjednostek, działającym jako czyn-

nik transkrypcyjny [107]. W stanie nieaktywnym, dimer NF- κ B znajduje się w cytosolu związany z inhibitorem NF- κ B (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, I κ B). Pod wpływem bodźców zapalnych dochodzi do aktywacji kinazy I κ B (I κ B kinase, IKK). IKK jest kompleksem enzymatycznym, złożonym z dwóch podjednostek katalitycznych IKK α (IKK1) i IKK β (IKK2) oraz podjednostki regulatorowej IKK γ (NEMO), który katalizuje fosforylację reszt serynowych I κ B. Wywołuje to ubikwitynację i proteolizę I κ B. Wówczas wolne dimery NF- κ B są transportowane do jądra komórkowego, gdzie aktywują transkrypcję genów cytokin prozapalnych, chemokin, cząsteczek adhezyjnych oraz receptorów komórek układu immunologicznego, które mogą hamować sygnalizację insuliny [109]. Należy dodać, że IKK może także bezpośrednio blokować przekazywanie sygnału insulinowego przez fosforylację reszt seryny w IRS-1 [42].

W rozwoju reakcji zapalnej istotną rolę odgrywa kinaza JNK [28,48] (ryc.1), należy do rodziny MAPK. Wyróżnia się trzy izoformy JNK; JNK-1 i JNK-2 są obecne we wszystkich tkankach, natomiast JNK-3 występuje tylko w mózgu i sercu. Kinazy z rodziny JNK są aktywowane przez czynniki stresowe, np. cytokiny prozapalne. JNK fosforyluje serynę w transaktywacyjnej domenie c-Jun,



co pozwala na aktywację czynnika transkrypcyjnego 1 (activator protein-1, AP-1), regulującego ekspresję genów związanych z reakcją zapalną przez przyłączenie się do ich miejsc promotorowych [56]. Aktywna JNK może także bezpośrednio hamować sygnalizację insuliny przez fosforylację seryny w pozycji 307 w IRS-1 [2]. W indukowanie insulinooporności głównie zaangażowana jest izoforma JNK-1. Badania na otyłych zwierzętach wykazały, że delecja genu kodującego JNK-1 obniżała aktywność tej kinazy oraz fosforylację seryny w IRS-1. Natomiast inhibicja JNK-1 u szczurów doświadczalnych przeciwdziałała insulinooporności indukowanej wlewem lipidów [50].

W indukowaniu insulinooporności przez czynniki zapalne uczestniczą również białka regulatorowe z rodziny supresorów sygnału cytokinowego (suppressor of cytokine signaling, SOCS). Są odpowiedzialne za wygaszanie sygnału pochodzącego z różnych cytokin, m.in. o działaniu prozapalnym. Badania wskazują, że IL-6 zmniejsza sygnalizację insuliny przez indukowanie ekspresji SOCS-3, hamującego autofosforylację receptora insuliny oraz zmniejszającego fosforylację tyrozyny w IRS-1 [87,115]. Zwiększoną ekspresję SOCS3 obserwowano w tkance tłuszczowej otyłych i insulinoopornych osób [96].

Istotną rolę w rozwoju reakcji zapalnej w tkance tłuszczowej odgrywają receptory cytokin prozapalnych, a także receptory Toll-like (Toll-like receptor, TLR), należące do grupy receptorów rozpoznających wzorce molekularne PRR (pattern recognition receptor) [58]. Główną rolę w zaburzeniach metabolizmu pełnią TLR-2 oraz TLR-4. Najlepiej poznano TLR-4, który rozpoznaje lipopolisacharydy (LPS) bakterii Gram-ujemnych, a także WKT [73] (ryc.1). Bierze udział w indukowaniu odpowiedzi zapalnej przez aktywację IKK i JNK [106]. Ponadto, stymulowanie TLR aktywuje niektóre izoformy kinazy białkowej C (protein kinase C, PKC), takie jak np. PKC- θ , które fosforylując reszty serynowe IRS-1 powodują jego unieczynnienie [76]. Badania potwierdziły, że myszy pozbawione działania TLR-4 są insulinowrażliwe, mimo stosowania diety bogatotłuszczowej [114]. Wykazano, że otyłe myszy mają zwiększoną ekspresję genu kodującego TLR-4 w tkance tłuszczowej w porównaniu z grupą kontrolną [106]. Aktywacja TLR łączy więc zjawiska indukowania reakcji zapalnej i hamowania sygnalizacji insuliny, czyli powstawania insulinooporności.

Badania ostatnich lat wskazują, że białka z rodziny Wnt również mogą uczestniczyć w rozwoju zapalenia w tkance tłuszczowej. Wykazano, że ekspresja Wnt5A, aktywującego głównie niekanoniczną ścieżkę sygnału szlaku Wnt, jest zwiększona w tkance tłuszczowej otyłych osób. Ponadto Wnt5A przez aktywację JNK-1 stymuluje wytwarzanie cytokin prozapalnych oraz hamuje sygnalizację insuliny w obrębie tkanki tłuszczowej [11,90]. Ouchi i wsp. wykazali natomiast, że wydzielanie przez adipocyty białka - SFRP5 (secreted frizzled-related protein 5), będącego antagonistą Wnt5A, jest zaburzone w otyłości i cukrzycy typu 2 [90].

Reasumując, uwalniane z tkanki tłuszczowej WKT i cytokiny prozapalne pobudzają działanie ścieżek sygnałowych NF- κ B i JNK, aktywujących wiele molekuł prozapalnych, które zwrótnie je stymulują. Ten typ dodatniego sprzężenia zwrotnego może wzmacniać i utrzymywać lokalną odpowiedź zapalną w tkance tłuszczowej, czego skutkiem jest powstawanie insulinooporności w komórkach tłuszczowych, ale także w innych tkankach organizmu.

Infiltracja tkanki tłuszczowej przez makrofagi oraz aktywacja układu immunologicznego

Struktura komórkowa tkanki tłuszczowej jest niejednorodna, oprócz adipocytów występują także pericyty, fibroblasty, makrofagi, limfocyty i komórki nabłonkowe [33]. Istotną rolę w indukowaniu procesu zapalnego o niskiej aktywności odgrywają makrofagi naciekające tkankę tłuszczową, wywodzące się z monocytów krwi obwodowej [119] (ryc.1). Rozmiar adipocytów jest silnym czynnikiem wpływającym na ich akumulację w tkance tłuszczowej. Hipertroficzne adipocyty wydzielają duże ilości cytokin prozapalnych, chemokin, a także ze względu na niedotlenienie szybciej ulegają martwicy. Wiąże się to z infiltracją tkanki tłuszczowej przez makrofagi - otaczają obumarłe adipocyty tworząc tzw. struktury podobne do korony (crown like structures, CLS) [16]. Przypuszczalnie ma to na celu oczyszczenie tkanki ze szczątków obumarłych komórek tłuszczowych i wolnych kropeł lipidów [18]. U otyłych osób takie struktury zaobserwowano zarówno w podskórnej, jak i wisceralnej (trzewnej) tkance tłuszczowej. Badania potwierdzają, że makrofagi są obecne w tkance tłuszczowej osób szczupłych, a także otyłych, natomiast nacieczenie tkanki tłuszczowej przez makrofagi jest pozytywnie skojarzone ze wskaźnikami masy ciała (body mass index, BMI) [126]. Makrofagi stanowią ponad 40% całkowitej zawartości komórek tkanki tłuszczowej u otyłych ludzi, podczas gdy u szczupłych osób tylko 10%. Istotną rolę w rekrutacji monocytów do tkanki tłuszczowej odgrywa, wydzielane przez hipertroficzne adipocyty, białko chemotaktyczne monocytów (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) zwane chemokina CCL2 (chemokine (C-C motif) ligand 2) oraz jego receptor CCR2 (C-C chemokine receptor type 2). Makrofagi naciekające tkankę tłuszczową również są jej źródłem [64]. Myszy z wyciszonym genem CCR2, karmione dietą bogatotłuszczową, charakteryzowały się większą wrażliwością na insulinę, zmniejszoną ekspresją cytokin prozapalnych w tkance tłuszczowej, a także obniżoną infiltracją tkanki tłuszczowej przez makrofagi w porównaniu do myszy dzikich, karmionych tą samą dietą [118].

W tkance tłuszczowej wyróżnia się dwa fenotypy makrofagów: M1 oraz M2 [45]. Klasyczna aktywacja makrofagów w odpowiedzi na interferon typu γ (IFN- γ), LPS lub inne ligandy TLR nadaje im fenotyp M1. W komórkach o fenotypie M1 aktywacji ulegają prozapalne szlaki sygnalizacyjne zależne od NF- κ B. Makrofagi te są źródłem cytokin prozapalnych, m.in. TNF- α , IL-6, -1

[84]. Makrofagi o fenotypie M2, „alternatywnie aktywowane”, powstają w wyniku stymulacji przez IL-4, -10 i -13. Wytwarzają znaczne ilości cytokin przeciwzapalnych m.in. IL-10 [82]. Wykazano, że stężenie IL-10 w osoczu dodatnio koreluje z wrażliwością na insulinę u ludzi [12]. U osób z prawidłową masą ciała w tkance tłuszczowej występują głównie makrofagi M2, natomiast u osób z otyłością dochodzi do infiltracji tkanki tłuszczowej przez makrofagi M1. Lumeng i wsp. wykazali, że w tkance tłuszczowej myszy karmionych dietą bogatą w tłuszcz zmienia się fenotyp makrofagów z M2 na M1 [82]. Natomiast badanie przeprowadzone u osób otyłych wykazało, że redukcja masy ciała wiąże się z aktywacją makrofagów o fenotypie M2 w tkance tłuszczowej [19]. Aktywacja PPAR γ promuje gromadzenie się makrofagów M2 w tkance tłuszczowej [110]. Makrofagi zależnie od czynników na nie działających, mogą pobudzać lub wyciszać procesy zapalne.

Liczne badania wskazują, że nie tylko makrofagi, ale również inne komórki układu immunologicznego uczestniczą w promowaniu zapalenia o małej aktywności w tkance tłuszczowej. Do komórek tych należą m.in. limfocyty T [103]. W otyłości, w tkance tłuszczowej dochodzi do zaburzenia równowagi między subpopulacjami limfocytów T pomocniczych (T-helper, Th) CD4 $^+$. Wzrasta liczba Th1, a spada Th2 [125], ponadto zwiększa się liczba limfocytów T cytotoksycznych (cytotoxic T lymphocyte, Tc) CD8 $^+$, a zmniejsza limfocytów T regulatorowych (T $_{reg}$) o fenotypie CD4 $^+$, CD25 $^+$, FoxP3 $^+$ (Foxhead box P3). Cytokiny syntetyzowane przez limfocyty Th1, m.in. IL-2, IFN- γ i TNF- α stymulują aktywację limfocytów Tc oraz powstawanie makrofagów M1, które polaryzują odpowiedź immunologiczną w kierunku Th1 [122]. Promują w ten sposób rozwój reakcji zapalnej i insulinooporności. Niedobór limfocytów Th2 i T $_{reg}$ również sprzyja rozwojowi procesu zapalnego. Natomiast w tkance tłuszczowej osób szczupłych przeważają limfocyty Th2 i T $_{reg}$. Th2 wydzielają cytokiny przeciwzapalne, m.in. IL-4, IL-10 i indukują tworzenie przeciwzapalnych makrofagów M2. T $_{reg}$ również hamują prozapalne działanie komórek immunologicznych [38]. Należy dodać, że makrofagi M2 aktywują odpowiedź immunologiczną Th2-zależną oraz indukują powstawanie limfocytów T $_{reg}$ [79,86]. W tkance tłuszczowej osób z prawidłową masą ciała są obecne również komórki NK (natural killer), które podtrzymują aktywację makrofagów M2 [62].

Winer i wsp. wykazali istotną rolę limfocytów B w rozwoju zaburzeń metabolicznych [121]. Zaobserwowali kumulację limfocytów B w tkance tłuszczowej u myszy z otyłością indukowaną dietą bogatą w tłuszcz oraz rozwój insulinooporności i nieprawidłowej tolerancji glukozy. Wykazano, że wpływ limfocytów B na metabolizm glukozy wiąże się z aktywacją prozapalnych makrofagów i limfocytów T oraz wytwarzaniem patogennych przeciwciał IgG. Inaktywacja limfocytów B u myszy z otyłością indukowaną dietą (diet-induced obesity, DIO) zapobiegała rozwojowi zaburzeń metabolicznych mimo przyrostu masy ciała. Natomiast poda-

nie im patogennych przeciwciał IgG spowodowało rozwój insulinooporności.

Ważne wydają się badania Wu i wsp., którzy wykazali wpływ eozynofilii na wygaszanie reakcji zapalnej w tkance tłuszczowej i poprawę wrażliwości na insulinę [124]. Stwierdzono, że eozynofile przez wytwarzanie IL-4 i IL-13 utrzymują makrofagi w stanie alternatywnej aktywacji (M2) w białej tkance tłuszczowej. Ponadto, w badaniu tym zainfekowano myszy z otyłością, insulinoopornością i nieprawidłową tolerancją glukozy pasywnym jelitowym. W ten sposób wywołano eozynofilię w tkance tłuszczowej i obserwowano poprawę wrażliwości na insulinę i tolerancji glukozy, utrzymującą się jeszcze 5 tygodni po usunięciu pasożyta.

Profil komórek układu immunologicznego znajdujących się w tkance tłuszczowej ma więc istotne znaczenie w rozwoju procesów zapalnych, a także indukowaniu insulinooporności.

MIĘŚNIE SZKIELETOWE

Mięśnie szkieletowe są głównym narządem docelowym insuliny w organizmie i odpowiadają prawie za 80% stymulowanego przez insulinę tkankowego wychwytu glukozy [60]. Najważniejszym defektem prowadzącym do rozwoju insulinooporności w mięśniach są zaburzenia postreceptorowej sygnalizacji insuliny, które wiążą się z upośledzoną translokacją GLUT4 do błony komórkowej i ze zmniejszonym transportem glukozy do wnętrza miocytów [127].

Istotną rolę w patogenezie insulinooporności miocytów odgrywa lipotoksyczność. Wzrost stężenia WKT w krwi oraz zwiększony ich wychwyt przez miocyty powoduje akumulację toksycznych form lipidów w mięśniach, w tym ceramidów i diacylogliceroli (DAG), które zaburzają sygnalizację insuliny [113]. Wzrost zawartości ceramidu wewnątrz miocytów aktywuje fosfatazę białkową 2A (protein phosphatase 2A, PP2A), która defosforyluje i inaktywuje białko Akt [65]. Natomiast zwiększenie ilości wewnątrzmięśniowych DAG powoduje wzrost aktywności PKC- β II i PKC- θ , które przez fosforylację reszt seryny w IRS-1 mogą zaburzać ścieżkę sygnałową insuliny [57]. U myszy karmionych dietą wysokotłuszczową, którym wyciszono gen kodujący PKC- θ , zauważono poprawę wrażliwości na insulinę [70].

Lipidy mięśniowe mogą aktywować mechanizmy prozapalne przez różne szlaki wewnątrzkomórkowej transmisji sygnału. Podkreśla się rolę niektórych izoform PKC, które aktywują szlak IKK-NF- κ B. Inkubacja miotub C2C12 z palmitynianem zwiększyła w nich zawartość DAG, a to uaktywniło szlak PKC- θ -NF- κ B [20]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach *in vivo* w grupie zdrowych mężczyzn, gdzie 6-godzinny wlew lipidów spowodował wzrost ilości DAG i PKC β II w mięśniach z jednoczesnym 70% spadkiem aktywności I κ B α (inhibitora NF- κ B) [57]. Ponadto, w wyniku aktywacji szlaku NF- κ B, obserwo-



wano wzrost ekspresji IL-6 w mięśniach i jej wydzielania. Kim i wsp. wykazali, że podawanie myszom IL-6 indukuje insulinooporność mięśni szkieletowych [69]. Natomiast jednoczesny wlew przeciwwzapalnej IL-10 zapobiega rozwojowi insulinooporności indukowanej przez IL-6, jak i przez WKT. Łączyło się to z poprawą sygnalizacji insuliny i zmniejszeniem stężenia wewnątrzmięśniowych tłuszczowych acylo-CoA [69].

Badania dowodzą, że zawartość ceramidów jest większa w mięśniu osób otyłych w porównaniu do osób szczupłych [1] oraz dodatnio koreluje z insulinoopornością [111]. Inkubacja komórek mięśniowych C2C12 z palmitynianem prowadzi do nadekspresji regulatora funkcji insuliny SHIP2 (Src homology 2 domain-containing inositol phosphatase 2) w mięśniach szkieletowych przez aktywację ścieżki ceramidy-JNK-NF-κB [46]. Doświadczenia wskazują, że SHIP2 działa jako negatywny regulator sygnalizacji insuliny [35], a jego nadekspresja zaburza sygnalizację insuliny przez defosforylację fosfatydyloinozytolo-3,4,5-trifosforan (phosphatidyl inositol-3,4,5-triphosphate, PIP3), czyli produktu powstającego w wyniku aktywacji PI3K [39].

Ponadto, nasycone kwasy tłuszczowe za pośrednictwem TLR-4 aktywują szlaki prozapalne NF-κB i JNK. Myszy z wyciszonym genem kodującym TLR-4, mimo 5-godzinne wlewu lipidów, charakteryzowały się zwiększonym wychwytem glukozy w porównaniu do myszy dzikich [106]. Ekspresja genu *TLR4* jest zwiększona w mięśniach otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2 [95]. Hussey i wsp. wykazali, że u szczupłych, zdrowych osób wlew Intralipidu, który zwiększa stężenie WKT we krwi, powoduje wzrost ekspresji TLR-4 w mięśniach szkieletowych [55]. Zauważono również wzrost ekspresji genów MAPKs i genów związanych ze szlakiem NF-κB.

Podobnie jak w tkance tłuszczowej, dochodzi do nacieczenia mięśni szkieletowych przez makrofagi. Zwiększoną infiltrację mięśni przez makrofagi M1 zaobserwowano u myszy *ob/ob* [119], a także u myszy z otyłością wywołaną dietą bogatotłuszczową. Podobne zwiększenie liczby makrofagów wykazano w mięśniach osób z insulinoopornością. Badania *in vitro* przeprowadzone przez Samokhvalova i wsp. z wykorzystaniem linii komórkowej mięśni szkieletowych L6 wykazały, że inkubacja miotub z makrofagami prozapalnymi M1 wywołuje ich insulinooporność [101]. W badaniu, w którym kokulturę ludzkich komórek mięśniowych i makrofagów inkubowano z palmitynianem, wykazano, że w tych warunkach makrofagi aktywują szlaki NF-κB i JNK, zwiększając ekspresję cytokin, chemokin, zaburzając sygnalizację insuliny i zwiększając zawartość markerów atrofii w mięśniach.

Na stan zapalny mięśni szkieletowych ma również wpływ wysiłek fizyczny. Korzystny wpływ ćwiczeń wynika m.in. ze wzrostu ekspresji koaktywatora 1α PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α, PGC1α). Eisele i wsp. badali wpływ PGC1α i β

na stan zapalny w komórkach mięśniowych C2C12 [36]. Wykazano, że PGC1α i β zmniejszają aktywność NF-κB, przez co hamują procesy zapalne w komórkach mięśniowych.

Długotrwały/stały wysiłek fizyczny poprawia wrażliwość na insulinę oraz zmniejsza rozwój stanu zapalnego mięśni szkieletowych. Natomiast Schenk i wsp. wykazali, że krótkotrwały intensywny wysiłek fizyczny zwiększa syntezę TAG w mięśniach szkieletowych, tym samym zapobiegając insulinooporności indukowanej WKT [102]. Przez wiele lat uważano, że ektopowe odkładanie TAG w mięśniach szkieletowych powoduje powstanie insulinooporności. Jednak wysiłek fizyczny zwiększa zawartość TAG w mięśniach [44], a zjawisko to jest zwane „paradoksem atletów” [43]. Liu i wsp. wykazali, że zwiększona synteza TAG w mięśniach szkieletowych koreluje z wzrostem insulinowrażliwości [80]. Ćwiczenia zwiększają ekspresję acylotransferazy diacyloglicerolu (diacylglycerol acyltransferase, DGAT) w mięśniach szkieletowych. DGAT katalizuje syntezę TAG z dwóch substratów: DAG i cząsteczek acetylo-CoA [74]. Synteza TAG obniża stężenia DAG i ceramidów w mięśniu, czemu towarzyszy zmniejszenie aktywności PKC-β, -ε, -θ oraz JNK-1. Myszy z nadekspresją genu *Dgat1* w mięśniach szkieletowych miały zwiększoną ilość TAG a obniżoną zawartość DAG w mięśniach, co chroniło je przed rozwojem insulinooporności indukowanej dietą bogatotłuszczową [80]. Badania wykazały, że wysiłek fizyczny powoduje wzrost zawartości TAG oraz spadek DAG i ceramidów w mięśniach, a także poprawia insulinowrażliwość w grupie starszych (60-75 lat) osób z nadwagą [34].

Podsumowując, wiele badań wskazuje na rolę stanu zapalnego w rozwoju insulinooporności mięśni szkieletowych.

WĄTROBA

Insulinooporność wątrobowa przejawia się niekontrolowanym nasileniem wątrobowej glikogenolizy i glukoneogenezy, co zwiększa endogenne wytwarzanie glukozy [75]. Ponadto dochodzi do zwiększonego wytwarzania przez wątrobę lipoprotein o bardzo małej gęstości (very low density lipoprotein, VLDL). Insulinooporność wątrobowa jest związana z rozwojem niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD). Początkowo zaburzonej sygnalizacji insuliny towarzyszy zwiększona akumulacja TAG w hepatocytach, co prowadzi do niealkoholowego stłuszczenia wątroby (non-alcoholic fatty liver, NAFL). W wyniku insulinooporności i zaburzeń w utlenianiu WKT tworzą się ROS, a to wzmacnia peroksydację lipidów, syntezę czynników prozapalnych oraz aktywację komórek gwiaździstych wątroby (hepatic stellate cell, HSC). Doprowadza do wystąpienia niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), które w zależności od czasu trwania i stopnia uszkodzenia hepatocytów może być przyczyną wystąpienia włóknienia i marskości wątroby [88].

Cai i wsp. wykazali, że dieta bogatotłuszczową aktywuje IKK β -NF- κ B w wątrobie u ludzi [15]. Boden i wsp. w badaniu na szczurach udowodnili, że wzrost stężenia WKT we krwi doprowadza do akumulacji DAG w wątrobie, aktywacji PKC- δ i IKK β oraz zwiększonego wytwarzania cytokin prozapalnych (IL-1 β , TNF- α , IL-6) [13]. Pobudzenie PKC- δ prowadzi także do aktywacji oksydazy NADPH, powodując wzrost ROS [112]. Narastanie stresu oksydacyjnego i aktywacja JNK i IKK β w wątrobie przyczynia się do zaburzenia sygnalizacji insuliny i wzrostu wątrobowego wytwarzania glukozy [92]. Pereira i wsp. wykazali, że podawanie antyoksydantu N-acetylocysteiny (N-acetyl-L-cysteine, NAC) zapobiega insulinooporności wątrobowej indukowanej jednoczesnym wlewem Intralipidu i heparyny u szczurów [92]. Badania eksperymentalne wskazują, że myszy z wyciszonym genem kodującym IKK β w komórkach wątroby (*Ikkb^{shp}*) charakteryzują się zachowaną wątrobową insulinoopornością podczas stosowania diety bogatotłuszczowej, natomiast wykazują insulinooporność w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej [6].

TLR-4 na powierzchni hepatocytów odgrywa istotną rolę w rozwoju zmian zapalnych w wątrobie. Myszy z wyciszonym genem tego receptora w wątrobie (*TLR4^{L-KO}*), charakteryzowały się lepszą tolerancją glukozy, wrażliwością na insulinę oraz mniejszym stłuszczeniem wątroby i zmniejszoną zawartością makrofagów w tkance tłuszczowej, mimo otyłości indukowanej dietą bogatotłuszczową, w porównaniu do myszy kontrolnych karmionych tą samą dietą [63].

Spożywanie diety bogatej w tłuszczu indukuje także prozapalną aktywację komórek Kupffera (osiadłe makrofagi wątroby), których pobudzenie powoduje m.in. zwiększone wytwarzanie TNF- α , wpływając na powstanie wątrobowej insulinooporności [53,72]. Wykazano, że unieczynnienie komórek Kupffera przez zastosowanie chlorku gadolinu zapobiega rozwojowi stłuszczenia wątroby i insulinooporności wątrobowej u szczurów, mimo stosowania diety bogatotłuszczowej [53]. Komórki Kupffera aktywują HSCs, które mają istotne znaczenie w rozwoju włóknienia wątroby. Przez receptory TLR-4 znajdujące się na powierzchni tych komórek dochodzi do aktywacji szlaków, związanych z JNK oraz NF- κ B, a to zwiększa ekspresję genów cytokin prozapalnych, w tym chemokin [104]. Wzrost chemokin prozapalnych rekrutuje neutrofile obojętne do wątroby i powoduje progresję stanu zapalnego [59,69].

Badania wskazują, że niedobór limfocytów NKT (natural killer T-cells) w wątrobie może odgrywać istotną rolę w rozwoju NASH. Wykazano, że myszy *ob/ob* charakteryzują się zmniejszoną liczbą limfocytów NKT w stłuszczonej wątrobie, co wiąże się ze zwiększonym miejscowym wytwarzaniem cytokin prozapalnych [47]. W innym badaniu, u dzikich myszy karmionych dietą bogatotłuszczową zaobserwowano nasiloną apoptozę komórek NKT w wątrobie, a także zwiększone wątrobowe wytwarzanie cytokin prozapalnych [77].

Podsumowując, WKT indukują insulinooporność wątrobową, która wiąże się ze zwiększonym endogennym wytwarzaniem glukozy. Dodatkowo aktywują szlaki prozapalne, co może doprowadzić do rozwoju NASH.

ŚRÓDBŁONEK NACZYNIOWY

Insulinooporność jest jednym z czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [100]. Biorąc pod uwagę łączną długość naczyń, śródbłonek jest największym narządem para- i autokrynnym. Substancje wazoaktywne wytwarzane w jego obrębie odgrywają istotną rolę w lokalnej regulacji napięcia ściany naczyń krwionośnych. Jedną z najbardziej aktywnych substancji rozszerzających naczynia, wytwarzanych przez komórki śródbłonka, jest NO. Obecność receptorów insuliny w błonie komórek śródbłonka wskazuje na jej udział w homeostazie naczyniowej.

Insulina ma właściwości wazodylatoryjne, ponieważ stymuluje uwalnianie NO przez komórki śródbłonka, a proces zależy od PI3K i Akt. Badania Zenga i wsp. przeprowadzone na komórkach śródbłonka ludzkiej żyły pępkowej (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) wykazały, że obie te kinazy i IR są niezbędne w pośredniczeniu w insulinozależnym wytwarzaniu NO [128]. Insulina przez aktywację białka Akt działa antyapoptotycznie i zwiększa przeżycie komórek śródbłonka. Dandona i wsp. wykazali, że wlew insuliny w niewielkich dawkach może działać przeciwzapalnie na śródbłonek [25]. W doświadczeniu przeprowadzonym na ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi zauważono, że insulina hamuje wewnątrzkomórkową aktywność NF- κ B, a zwiększa I κ B [26]. Wykazano, że insulina przez redukcję aktywności NF- κ B obniża ekspresję MCP-1 w komórkach śródbłonka aorty [4]. Badanie Aljada i wsp. również potwierdza przeciwzapalne działanie insuliny, które polega na zmniejszeniu ekspresji mRNA oraz białka międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (intercellular cell adhesion molecule 1, ICAM-1), czynnika promującego stan zapalny w obrębie śródbłonka [5].

Podczas rozwoju insulinooporności, dochodzi do zachwiania równowagi między dwoma szlakami: PI3K i MAPK. Aktywność PI3K ulega obniżeniu, co zmniejsza uwalnianie NO przez śródbłonek, a także osłabia antyapoptotyczne działanie insuliny. Natomiast aktywność MAPK pozostaje bez zmian, co wyjaśnia niekorzystne – proaterogenne działanie kompensacyjnej hiperinsulinemii [23]. Nadmierna stymulacja MAPK uaktywnia liczne szlaki wewnątrzkomórkowe uczestniczące w proliferacji komórek i procesie zapalenia, w tym IKK β -NF- κ B. Doprowadza to do zapalenia w ścianie naczyń, dysfunkcji śródbłonka, proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń i rozwoju miażdżycy. Tłumaczy to ścisły związek insulinooporności z miażdżycą u osób niechorujących na cukrzycę, jak również u pacjentów z cukrzycą typu 2 [30].

Powstawanie zmian miażdżycowych, przerost ściany naczyń, zwężenie ich światła, zmniejszone wytwarzanie NO oraz zwiększenie oporu obwodowego powoduje



rozwoju nadciśnienia tętniczego, które nasila progresję blaszki miażdżycowej [31]. W stanie insulinooporności, poza hiperinsulinemią, w promowaniu rozwoju zapalenia i blaszki miażdżycowej w obrębie ściany tętnic ważną rolę odgrywają obecne w niej toksyczne formy lipidów, które aktywują szlaki prozapalne i indukują stres oksydacyjny. Ponadto, wzrost stężenia WKT we krwi aktywuje ścieżki zapalne w śródbłonku i przyczynia się do zmniejszonego wytwarzania NO przez komórki endotelium. Cytokiny prozapalne, uwalniane z tkanki tłuszczowej, również powodują dysfunkcję śródbłonka [31].

Kim i wsp. wykazali, że podwyższone stężenie WKT we krwi u ludzi zwiększa aktywność białka IKK β w komórkach śródbłonka, zmniejszając wytwarzanie NO [68]. Davda i wsp. wykazali, że inkubowanie linii komórek śródbłonka z kwasem oleinowym, za pośrednictwem szlaku PKC, obniża aktywność syntazy NO (nitric oxide synthase, NOS) [27]. Długotrwała inkubacja komórek śródbłonka z wysokimi stężeniami WKT hamuje cykl komórkowy i powoduje ich apoptozę, uszkadzając naczynia krwionośne [8]. Badania wskazują na związek stanu zapalnego z dysfunkcją śródbłonka.

Istotną rolę w rozwoju miażdżycy odgrywa związana z insulinoopornością dyslipidemia aterogenna. Małe, gęste cząsteczki LDL są uważane za najbardziej aterogenne, ponieważ uszkadzają śródbłonek, łatwiej przenikają przez jego błonę podstawną oraz ulegają oksydacji [31]. Miażdżycą to wieloczynnikowy proces, w którym istotną rolę odgrywają interakcje między komórkami śródbłonka, monocytami, makrofagami, komórkami mięśniówki naczyniowej oraz limfocytami T, zwłaszcza Th1 [98]. Powstawanie blaszki miażdżycowej rozpoczyna się od adhezji jednojądrzastych leukocytów: monocytów, limfocytów T do komórek śródbłonka wskutek zwiększonej ekspresji adhezyn, przede wszystkim naczyniowej cząsteczki przylegania komórkowego typu 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) [41]. Należy podkreślić, że ekspresja tych cząsteczek w śródbłonku jest zwiększona w stanach insulinooporności. Uwalniane w dużych ilościach przez tkankę tłuszczową osób z otyłością cytokiny prozapalne aktywują szlak NF- κ B w komórkach śródbłonka, zwiększając ekspresję adhezyn, w tym VCAM-1, ICAM-1 w tych komórkach. Podwyższone stężenia rozpuszczalnych form VCAM-1 oraz ICAM-1 we krwi obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2, a także u osób z insulinoopornością, bez zaburzeń tolerancji glukozy [108]. Madonna i wsp. wykazali, że hiperinsulinemia nasila, indukowany cytokinami (m.in. TNF- α) wzrost ekspresji mRNA VCAM-1 w komórkach linii pierwotnej śródbłonka [83].

Przechodzenie monocytów do błony wewnętrznej tętnic zachodzi pod wpływem cytokin o działaniu chemotaktycznym [78]. Największe znaczenie w tym procesie przypisuje się MCP-1 i jego receptorowi CCR2 [78,85]. W stanie otyłości i insulinooporności do zwiększenia ekspresji MCP-1 w ścianie naczyń przyczyniają się takie czynniki jak stres oksydacyjny, obecność utlenionych cząsteczek LDL, a także czynniki transkrypcyjne, np. NF- κ B,

AP-1 [22]. Podwyższone stężenie MCP-1 zarówno we krwi, jak i w tkance tłuszczowej obserwuje się u otyłych osób [85]. Monocyty przekształcają się w błonie wewnętrznej w makrofagi, a te przez internalizację zmodyfikowanych lipoprotein w komórki piankowate, które wytwarzają ROS i metaloproteinazy (metaloproteinase, MMP), cytokiny prozapalne, a także czynniki inicjujące krzepnięcie. W dalszym rozwoju blaszki miażdżycowej komórki mięśni gładkich przenikają z błony środkowej do wewnętrznej. Mogą również gromadzić lipidy i wytwarzać m.in. cytokiny zapalne, MMPs, kolagen [41]. Rozwój zmian miażdżycowych jest więc związany z procesem zapalnym.

Badania wskazują, że hiperinsulinemia, za pośrednictwem MAPK, zwiększa sekrecję inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) [9]. Hamuje powstawanie plazminy z plazminogenu, upośledzając aktywność fibrynolityczną i promując powstawanie zakrzepu [21]. WKT oraz cytokiny prozapalne, m.in. TNF- α wydzielane przez tkankę tłuszczową nasilają ekspresję genu PAI-1 w adipocytach [91]. Długotrwałe podwyższone stężenie PAI-1 we krwi sprzyja rozwojowi przewlekłej reakcji zapalnej w ścianie naczyń oraz miażdżycy, a także wzmożonej gotowości prozakrzepowej. Istotnym czynnikiem odpowiedzialnym za tworzenie zmian miażdżycy w ścianie tętnic jest angiotensyna II (angiotensin II, Ang II). Zhou i wsp. wykazali, że Ang II stymuluje wytwarzanie ROS, aktywuje szlak NF- κ B, zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych i chemokin w ścianie naczyń, promując stan zapalny i rozwój miażdżycy [129]. Wpływa także na wzrost i proliferację komórek mięśni gładkich tętnic, co doprowadza do zwężenia ich światła i rozwoju nadciśnienia tętniczego. Wykazano, że hiperinsulinemia zwiększa ekspresję mRNA receptora angiotensynowego typu 1 (angiotensin II receptor type 1, AT1 receptor) w hodowli komórek mięśni gładkich naczyń, a to może nasilać wazokonstrykcyjne działanie Ang II [89]. Badania wskazują, że tkanka tłuszczowa jest dodatkowym źródłem Ang II, mającym znaczenie w patogenezie nadciśnienia tętniczego i miażdżycy u osób z otyłością [37].

Badania na myszach z otyłością wskazują, że insulinooporność i zapalenie w obrębie naczyń, wraz ze zmniejszonym wytwarzaniem NO przez śródbłonek, poprzedzają pojawienie się insulinooporności w tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych i wątrobie [67].

Insulinooporność prowadzi więc do rozwoju zmian miażdżycowych, wzmożonej gotowości prozakrzepowej, przerostu ściany naczyń, zwężenia ich światła, zwiększenia oporu obwodowego, co odgrywa istotną rolę w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych. Natomiast, stan zapalny jest ogniwem łączącym insulinooporność z dysfunkcją śródbłonka i rozwojem miażdżycy.

PODSUMOWANIE

Insulinooporność i otyłość są związane z rozwojem przewlekłej reakcji zapalnej o niskiej aktywności w różnych tkankach (tłuszczowej, mięśniowej, wątrobie, śródbłonku

naczyń krwionośnych). Tkanka tłuszczowa pełni funkcję rezerwuaru energetycznego oraz jest organem endokrynnym. Gdy utraci zdolność magazynowania energii w postaci tłuszczu, dochodzi do uwalniania z niej dużych ilości WKT, ponadto staje się źródłem cytokin prozapalnych. Mediatory zapalenia pobudzają ścieżki sygnałowe związane z NF- κ B i JNK w tkankach insulinowrażliwych, aktywują wiele molekuł prozapalnych, co wiąże się z roz-

wojem przewlekłej reakcji zapalanej o niskiej aktywności i insulinoooporności w całym organizmie. Należy podkreślić, że wzajemne oddziaływanie na siebie różnych mediatorów stanu zapalnego, znacząco utrudnia poznanie patomechanizmów chorób związanych z insulinooopornością. Prowadzenie dalszych badań w tym kierunku może być podstawą rozwoju nowych metod profilaktyki i skuteczniejszych strategii leczenia tych chorób.

PIŚMIENICTWO

- [1] Adams J.M. II, 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
- [2] Aguirre V., Uchida T., Yenush L., Davis R., White M.F.: The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser (307). *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 9047-9054
- [3] Aguirre V., Werner E.D., Giraud J., Lee Y.H., Shoelson S.E., White M.F.: Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 1531-1537
- [4] Aljada A., Ghanim H., Saadeh R., Dandona P.: Insulin inhibits NF κ B and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 450-453
- [5] Aljada A., Saadeh R., Assian E., Ghanim H., Dandona P.: Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85: 2572-2575
- [6] Arkan M.C., Hevener A.L., Greten F.R., Maeda S., Li Z.W., Long J.M., Wynshaw-Boris A., Poli G., Olefsky J., Karin M.: IKK- β links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat. Med.*, 2005; 11: 191-198
- [7] Arner E., Westermark P.O., Spalding K.L., Britton T., Rydén M., Frisén J., Bernard S., Arner P.: Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes*, 2010; 59: 105-109
- [8] Artwohl M., Roden M., Waldhäusl W., Freudenthaler A., Baumgartner-Parzer S.M.: Free fatty acids trigger apoptosis and inhibit cell cycle progression in human vascular endothelial cells. *FASEB J.*, 2004; 18: 146-148
- [9] Banfi C., Eriksson P., Giandomenico G., Mussoni L., Sironi L., Hamsten A., Tremoli E.: Transcriptional regulation of plasminogen activator inhibitor type 1 gene by insulin: insights into the signaling pathway. *Diabetes*, 2001; 50: 1522-1530
- [10] Barthel A., Schmoll D.: Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003; 285: E685-E692
- [11] Bilkovski R., Schulte D.M., Oberhauser F., Mauer J., Hampel B., Gutschow C., Krone W., Laudes M.: Adipose tissue macrophages inhibit adipogenesis of mesenchymal precursor cells via wnt-5a in humans. *Int. J. Obes.*, 2011; 35: 1450-1454
- [12] Blüher M., Fasshauer M., Tönjes A., Kratzsch J., Schön M.R., Paschke R.: Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2005; 113: 534-537
- [13] Boden G., She P., Mozzoli M., Cheung P., Gumireddy K., Reddy P., Xiang X., Luo Z., Ruderman N.: Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor- κ B pathway in rat liver. *Diabetes*, 2005; 54: 3458-3465
- [14] Bray G.A., Champagne C.M.: Obesity and the metabolic syndrome: implications for dietetics practitioners. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2004; 104: 86-89
- [15] Cai D., Yuan M., Frantz D.F., Melendez P.A., Hansen L., Lee J., Shelson S.E.: Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nat. Med.*, 2005; 11: 183-190
- [16] Canello R., Tordjman J., Poitou C., Guilhem G., Bouillot J.L., Hugol D., Coussieu C., Basdevant A., Hen A.B., Bedossa P., Guerre-Millo M., Clement K.: Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes*, 2006; 55: 1554-1561
- [17] Cantley L.C.: The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science*, 2002; 296: 1655-1657
- [18] Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G., Murano I., Ceresi E., Faloia E., Wang S., Fortier M., Greenberg A.S., Obin M.S.: Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J. Lipid. Res.*, 2005; 46: 2347-2355
- [19] Clément K., Viguerie N., Poitou C., Carette C., Pelloux V., Curat C.A., Sicard A., Rome S., Benis A., Zucker J.D., Vidal H., Laville M., Barsh G.S., Basdevant A., Stich V., Canello R., Langin D.: Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J.*, 2004; 18: 1657-1669
- [20] Coll T., Eyre E., Rodríguez-Calvo R., Palomer X., Sánchez R.M., Merlos M., Laguna J.C., Vázquez-Carrera M.: Oleate reverses palmitate-induced insulin resistance and inflammation in skeletal muscle cells. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 11107-11116
- [21] Correia M.L., Haynes W.G.: A role for plasminogen activator inhibitor-1 in obesity: from pie to PAI? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 2183-2185
- [22] Cushing S.D., Berliner J.A., Valente A.J., Territo M.C., Navab M., Parhami F., Gerrity R., Schwartz C.J., Fogelman A.M.: Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990; 87: 5134-5138
- [23] Cusi K., Maezono K., Osman A., Pendergrass M., Patti M.E., Pratipanawatr T., DeFronzo R.A., Kahn C.R., Mandarino L.J.: Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J. Clin. Invest.*, 2000; 105: 311-320
- [24] Dandona P., Aljada A., Dhindsa S., Garg R.: Insulin as an anti-inflammatory and antiatherosclerotic hormone. *Clin. Cornerstone*, 2003; 4: S13-S20
- [25] Dandona P., Aljada A., Mohanty P.: The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia*, 2002; 45: 924-930
- [26] Dandona P., Aljada A., Mohanty P., Ghanim H., Hamouda W., Assian E., Ahmad S.: Insulin inhibits intranuclear nuclear factor κ B and stimulates κ B in mononuclear cells in obese subjects: evi-



- dence for an anti-inflammatory effect? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 3257-3265
- [27] Davda R.K., Stepniakowski K.T., Lu G., Ullian M.E., Goodfriend T.L., Egan B.M.: Oleic acid inhibits endothelial nitric oxide synthase by a protein kinase C-independent mechanism. *Hypertension*, 1995; 26: 764-770
- [28] Davis R.J.: Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell*, 2000; 103: 239-252
- [29] De Meyts P.: Insulin and its receptor: structure, function and evolution. *Bioessays*, 2004; 26: 1351-1362
- [30] DeFronzo R.A.: Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 2009; 58: 773-795
- [31] DeFronzo R.A.: Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*, 2010; 53: 1270-1287
- [32] Denton R.M., Tavaré J.M.: Does mitogen-activated-protein kinase have a role in insulin action? The cases for and against. *Eur. J. Biochem.*, 1995; 227: 597-611
- [33] Desruisseaux M.S., Nagajyothi, Trujillo M.E., Tanowitz H.B., Scherer P.E.: Adipocyte, adipose tissue, and infectious disease. *Infect. Immun.*, 2007; 75: 1066-1078
- [34] Dubé J.J., Amati F., Stefanovic-Racic M., Toledo F.G., Sauers S.E., Goodpaster B.H.: Exercise-induced alterations in intramyocellular lipids and insulin resistance: the athlete's paradox revisited. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2008; 294: E882-E888
- [35] Dyson J.M., Kong A.M., Wiradjaja F., Astle M.V., Guring R., Mitchell C.A.: The SH2 domain containing inositol polyphosphate 5-phosphatase-2: SHIP2. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2005; 37: 2260-2265
- [36] Eisele P.S., Salatino S., Sobek J., Hottiger M.O., Handschin C.: The peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α/β (PGC-1) coactivators repress the transcriptional activity of NF- κ B in skeletal muscle cells. *J. Biol. Chem.*, 2013; 288: 2246-2260
- [37] Engeli S., Negrel R., Sharma A.M.: Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension*, 2000; 35: 1270-1277
- [38] Feuerer M., Herrero L., Cipolletta D., Naaz A., Wong J., Nayer A., Lee J., Goldfine A.B., Benoist C., Shoelson S., Mathis D.: Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat. Med.*, 2009; 15: 930-939
- [39] Fukui K., Wada T., Kagawa S., Nagira K., Ikubo M., Ishihara H., Kobayashi M., Sasaoka T.: Impact of the liver-specific expression of SHIP2 (SH2-containing inositol 5'-phosphatase 2) on insulin signaling and glucose metabolism in mice. *Diabetes*, 2005; 54: 1958-1967
- [40] Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Makishima M., Matsuda M., Shimomura I.: Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 2004; 114: 1752-1761
- [41] Fuster V., Moreno P.R., Fayad Z.A., Corti R., Badimon J.J.: Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 46: 937-954
- [42] Gao Z., Hwang D., Bataille F., Lefevre M., York D., Quon M.J., Ye J.: Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 48115-48121
- [43] Goodpaster B.H., He J., Watkins S., Kelley D.E.: Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 5755-5761
- [44] Goodpaster B.H., Katsiaras A., Kelley D.E.: Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes*, 2003; 52: 2191-2197
- [45] Gordon S.: Macrophage heterogeneity and tissue lipids. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 89-93
- [46] Gorgani-Firuzjaee S., Ahmadi S., Meshkani R.: Palmitate induces SHIP2 expression via the ceramide-mediated activation of NF- κ B, and JNK in skeletal muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014; 450: 494-499
- [47] Guebre-Xabier M., Yang S., Lin H.Z., Schwenk R., Krzych U., Diehl A.M.: Altered hepatic lymphocyte subpopulations in obesity-related murine fatty livers: potential mechanism for sensitization to liver damage. *Hepatology*, 2000; 31: 633-640
- [48] Hall J.P., Merithew E., Davis R.J.: c-Jun N-terminal kinase (JNK) repression during the inflammatory response? Just say NO. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 14022-14024
- [49] Hermann C., Assmus B., Urbich C., Zeiher A.M., Dimmeler S.: Insulin-mediated stimulation of protein kinase Akt: A potent survival signaling cascade for endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20: 402-409
- [50] Hirosumi J., Tuncman G., Chang L., Görgün C.Z., Uysal K.T., Maeda K., Karin M., Hotamisligil G.S.: A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, 2002; 420: 333-336
- [51] Hotamisligil G.S., Peraldi P., Budavari A., Ellis R., White M.F., Spiegelman B.M.: IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 1996; 271: 665-668
- [52] 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
- [53] Huang W., Metlakunta A., Dedousis N., Zhang P., Sipula I., Dube J.J., Scott D.K., O'Doherty R.M.: Depletion of liver Kupffer cells prevents the development of diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. *Diabetes*, 2010; 59: 347-357
- [54] Hube F., Hauner H.: The role of TNF- α in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin resistance? *Horm. Metab. Res.*, 1999; 31: 626-631
- [55] Hussey S.E., Lum H., Alvarez A., Cipriani Y., Garduño-García J., Anaya L., Dube J., Musi N.: A sustained increase in plasma NEFA up-regulates the Toll-like receptor network in human muscle. *Diabetologia*, 2014; 57: 582-591
- [56] Ip Y.T., Davis R.J.: Signal transduction by the c-Jun N-terminal kinase (JNK)-from inflammation to development. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 1998; 10: 205-219
- [57] Itani S.I., Ruderman N.B., Schmieder F., Boden G.: Lipid induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I κ B- α . *Diabetes*, 2002; 51: 2005-2011
- [58] Iwasaki A., Medzhitov R.: Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat. Immunol.*, 2004; 5: 987-995
- [59] Jaeschke H., Smith C.W., Clemens M.G., Ganey P.E., Roth R.A.: Mechanisms of inflammatory liver injury: adhesion molecules and cytotoxicity of neutrophils. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1996; 139: 213-226
- [60] Jazet I.M., Schaart G., Gastaldelli A., Ferrannini E., Hesselink M.K., Schrauwen P., Romijn J.A., Maassen J.A., Pijl H., Ouwens D.M., Meinders A.E.: Loss of 50% of excess weight using a very low energy diet improves insulin-stimulated glucose disposal and skeletal muscle insulin signaling in obese insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetologia*, 2008; 51: 309-319
- [61] Jeong S., Yoon M.: 17 β -Estradiol inhibition of PPAR γ -induced adipogenesis and adipocyte-specific gene expression. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2011; 32: 230-238
- [62] Ji Y., Sun S., Xu A., Bhargava P., Yang L., Lam K.S., Gao B., Lee C.H., Kersten S., Qi L.: Activation of natural killer T cells promotes M2 macrophage polarization in adipose tissue and improves systemic

glucose tolerance via interleukin-4 (IL-4)/STAT6 protein signaling axis in obesity. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 13561-13571

[63] Jia L., Vianna C.R., Fukuda M., Berglund E.D., Liu C., Tao C., Sun K., Liu T., Harper M.J., Lee C.E., Lee S., Scherer P.E., Elmquist J.K.: Hepatocyte Toll-like receptor 4 regulates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat. Commun.*, 2014; 5: 3878

[64] Kamei N., Tobe K., Suzuki R., Ohsugi M., Watanabe T., Kubota N., Ohtsuka-Kowatari N., Kumagai K., Sakamoto K., Kobayashi M., Yamauchi T., Ueki K., Oishi Y., Nishimura S., Manabe I. i wsp.: Over-expression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 26602-26614

[65] Kanety H., Hemi R., Papa M.Z., Karasik A.: Sphingomyelinase and ceramide suppress insulin-induced tyrosine phosphorylation of the insulin receptor substrate-1. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 9895-9897

[66] Karin M., Delhase M.: The IκB kinase (IKK) and NF-κB: key elements of proinflammatory signalling. *Semin. Immunol.*, 2000; 12: 85-98

[67] Kim F., Pham M., Maloney E., Rizzo N.O., Morton G.J., Wisse B.E., Kirk E.A., Chait A., Schwartz M.W.: Vascular inflammation, insulin resistance, and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008; 28: 1982-1988

[68] Kim F., Tysseling K.A., Rice J., Pham M., Haji L., Gallis B.M., Baas A.S., Paramsothy P., Giachelli C.M., Corson M.A., Raines E.W.: Free fatty acid impairment of nitric oxide production in endothelial cells is mediated by IKKβ. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005; 25: 989-994

[69] Kim H.J., Higashimori T., Park S.Y., Choi H., Dong J., Kim Y.J., Noh H.L., Cho Y.R., Cline G., Kim Y.B., Kim J.K.: Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes*, 2004; 53: 1060-1067

[70] Kim J.K., Fillmore J.J., Sunshine M.J., Albrecht B., Higashimori T., Kim D.W., Liu Z.X., Soos T.J., Cline G.W., O'Brien W.R., Littman D.R., Shulman G.I.: PKC-θ knockout mice are protected from fat-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2004; 114: 823-827

[71] Lafontan M., Langin D.: Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog. Lipid. Res.*, 2009; 48: 275-297

[72] Lanthier N., Molendi-Coste O., Horsmans Y., van Rooijen N., Cani P.D., Leclercq I.A.: Kupffer cell activation is a causal factor for hepatic insulin resistance. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.*, 2010; 298: G107-G116

[73] Lee J.Y., Hwang D.H.: The modulation of inflammatory gene expression by lipids: mediation through Toll-like receptors. *Mol. Cells*, 2006; 21: 174-185

[74] Lehner R., Kuksis A.: Biosynthesis of triacylglycerols. *Prog. Lipid. Res.*, 1996; 35: 169-201

[75] Lewis G.F., Vranic M., Harley P., Giacca A.: Fatty acids mediate the acute extrahepatic effects of insulin on hepatic glucose production in humans. *Diabetes*, 1997; 46: 1111-1119

[76] Li Y., Soos T.J., Li X., Wu J., Degennaro M., Sun X., Littman D.R., Birnbaum M.J., Polakiewicz R.D.: Protein kinase C Theta inhibits insulin signaling by phosphorylating IRS1 at Ser(1101). *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 45304-45307

[77] Li Z., Soloski M.J., Diehl A.M.: Dietary factors alter hepatic innate immune system in mice with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2005; 42: 880-885

[78] Libby P., Theroux P.: Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 2005; 111: 3481-3488

[79] Liu G., Ma H., Qiu L., Li L., Cao Y., Ma J., Zhao Y.: Phenotypic and functional switch of macrophages induced by regulatory CD4+CD25+ T cells in mice. *Immunol. Cell. Biol.*, 2011; 89: 130-142

[80] Liu L., Zhang Y., Chen N., Shi X., Tsang B., Yu Y.H.: Upregulation

of myocellular DGAT1 augments triglyceride synthesis in skeletal muscle and protects against fat-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 1679-1689

[81] Logan C.Y., Nusse R.: The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2004; 20: 781-810

[82] Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R.: Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 175-184

[83] Madonna R., Massaro M., De Caterina R.: Insulin potentiates cytokine-induced VCAM-1 expression in human endothelial cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008; 1782: 511-516

[84] Martinez F.O., Gordon S.: The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep.*, 2014; 6: 13

[85] Maury E., Bricard S.M.: Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2010; 314: 1-16

[86] Mills C.D., Kincaid K., Alt J.M., Heilman M.J., Hill A.M.: M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J. Immunol.*, 2000; 164: 6166-6173

[87] Mooney R.A., Senn J., Cameron S., Inamdar N., Boivin L.M., Shang Y., Furlanetto R.W.: Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 25889-25893

[88] Neuschwander-Tetri B.A.: Fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Cornerstone*, 2001; 3: 47-57

[89] Nickenig G., Röling J., Strehlow K., Schnabel P., Böhm M.: Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation*, 1998; 98: 2453-2460

[90] Ouchi N., Higuchi A., Ohashi K., Oshima Y., Gokce N., Shibata R., Akasaki Y., Shimono A., Walsh K.: Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. *Science*, 2010; 329: 454-457

[91] Pandey M., Loskutoff D.J., Samad F.: Molecular mechanisms of tumor necrosis factor-alpha-mediated plasminogen activator inhibitor-1 expression in adipocytes. *FASEB J.*, 2005; 19: 1317-1319

[92] Pereira S., Park E., Mori Y., Haber C.A., Han P., Uchida T., Stavar L., Oprea A.I., Koulajian K., Ivovic A., Yu Z., Li D., Bowman T.A., Dewald J., El-Benna J. i wsp.: FFA-induced hepatic insulin resistance in vivo is mediated by PKCδ, NADPH oxidase, and oxidative stress. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2014; 307: E34-E46

[93] Reaven G.M.: Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol. Rev.*, 1995; 75: 473-486

[94] Reaven G.M.: The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu. Rev. Nutr.*, 2005; 25: 391-406

[95] Reyna S.M., Ghosh S., Tantiwong P., Meka C.S., Eagan P., Jenkinson C.P., Cersosimo E., Defronzo R.A., Coletta D.K., Sriwijitkamol A., Musi N.: Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin-resistant subjects. *Diabetes*, 2008; 57: 2595-2602

[96] Rieusset J., Bouzakri K., Chevillotte E., Ricard N., Jacquet D., Bastard J.P., Laville M., Vidal H.: Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 2004; 53: 2232-2241

[97] Rosen E.D., Spiegelman B.M.: Molecular regulation of adipogenesis. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2000; 16: 145-171

[98] Ross R.: Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am. Heart J.*, 1999; 138: S419-S420

[99] Ross S.E., Hemati N., Longo K.A., Bennett C.N., Lucas P.C., Erickson R.L., MacDougald O.A.: Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science*, 2000; 289: 950-953



- [100] Rossi R., Nuzzo A., Origliani G., Modena M.G.: Metabolic syndrome affects cardiovascular risk profile and response to treatment in hypertensive postmenopausal women. *Hypertension*, 2008; 52: 865-872
- [101] Samokhvalov V., Bilan P.J., Schertzer J.D., Antonescu C.N., Klip A.: Palmitate- and lipopolysaccharide-activated macrophages evoke contrasting insulin responses in muscle cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2009; 296: E37-E46
- [102] Schenk S., Horowitz J.F.: Acute exercise increases triglyceride synthesis in skeletal muscle and prevents fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 1690-1698
- [103] Schipper H.S., Prakken B., Kalkhoven E., Boes M.: Adipose tissue-resident immune cells: key players in immunometabolism. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2012; 23: 407-415
- [104] Seki E., Brenner D.A.: Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology*, 2008; 48: 322-335
- [105] Sethi J.K., Vidal-Puig A.J.: Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J. Lipid Res.*, 2007; 48: 1253-1262
- [106] Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K., Tzameli I., Yin H., Flier J.S.: TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 3015-3025
- [107] Siebenlist U., Franzoso G., Brown K.: Structure, regulation and function of NF- κ B. *Annu. Rev. Cell Biol.*, 1994; 10: 405-455
- [108] Song Y., Manson J.E., Tinker L., Rifai N., Cook N.R., Hu F.B., Hotamisligil G.S., Ridker P.M., Rodriguez B.L., Margolis K.L., Oberman A., Liu S.: Circulating levels of endothelial adhesion molecules and risk of diabetes in an ethnically diverse cohort of women. *Diabetes*, 2007; 56: 1898-1904
- [109] Stein B., Baldwin A.S.Jr.: Distinct mechanisms for regulation of the interleukin-8 gene involve synergism and cooperativity between C/EBP and NF- κ B. *Mol. Cell Biol.*, 1993; 13: 7191-7198
- [110] Stienstra R., Duval C., Keshtkar S., van der Laak J., Kersten S., Müller M.: Peroxisome proliferator-activated receptor γ activation promotes infiltration of alternatively activated macrophages into adipose tissue. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 22620-22627
- [111] Straczkowski M., Kowalska I., Baranowski M., Nikolajuk A., Otziomek E., Zabielski P., Adamska A., Blachnio A., Gorski J., Gorska M.: Increased skeletal muscle ceramide level in men at risk of developing type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2007; 50: 2366-2373
- [112] Talior I., Tennenbaum T., Kuroki T., Eldar-Finkelman H.: PKC- δ -dependent activation of oxidative stress in adipocytes of obese and insulin-resistant mice: role for NADPH oxidase. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005; 288: E405-E411
- [113] Timmers S., Schrauwen P., de Vogel J.: Muscular diacylglycerol metabolism and insulin resistance. *Physiol. Behav.*, 2008; 94: 242-251
- [114] Tsukumo D.M., Carvalho-Filho M.A., Carvalheira J.B., Prada P.O., Hirabara S.M., Schenka A.A., Araújo E.P., Vassallo J., Curi R., Veloso L.A., Saad M.J.: Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 2007; 56: 1986-1998
- [115] Ueki K., Kondo T., Kahn C.R.: Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol. Cell Biol.*, 2004; 24: 5434-5446
- [116] Virkamäki A., Ueki K., Kahn C.R.: Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 1999; 103: 931-943
- [117] Wang Q., Somwar R., Bilan P.J., Liu Z., Jin J., Woodgett J.R., Klip A.: Protein kinase B/Akt participates in GLUT4 translocation by insulin in L6 myoblasts. *Mol. Cell Biol.*, 1999; 19: 4008-4018
- [118] Weisberg S.P., Hunter D., Huber R., Lemieux J., Slaymaker S., Vaddi K., Charo I., Leibel R.L., Ferrante A.W. Jr.: CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 115-124
- [119] Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W.Jr.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 2003; 112: 1796-1808
- [120] Williamson R.T.: On the treatment of glycosuria and diabetes mellitus with sodium salicylate. *Br. Med. J.*, 1901; 1: 760-762
- [121] Winer D.A., Winer S., Shen L., Wadia P.P., Yantha J., Paltser G., Tsui H., Wu P., Davidson M.G., Alonso M.N., Leong H.X., Glassford A., Caimol M., Kenkel J.A., Tedder T.F. i wsp.: B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat. Med.*, 2011; 17: 610-617
- [122] Winer S., Chan Y., Paltser G., Truong D., Tsui H., Bahrami J., Dorfman R., Wang Y., Zielenski J., Mastronardi F., Maezawa Y., Drucker D.J., Engleman E., Winer D., Dosch H.M.: Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat. Med.*, 2009; 15: 921-929
- [123] Wright W.S., Longo K.A., Dolinsky V.W., Gerin I., Kang S., Bennett C.N., Chiang S.H., Prestwich T.C., Gress C., Burant C.F., Susulic V.S., MacDougald O.A.: Wnt10b inhibits obesity in ob/ob and agouti mice. *Diabetes*, 2007; 56: 295-303
- [124] Wu D., Molofsky A.B., Liang H.E., Ricardo-Gonzalez R.R., Jouihan H.A., Bando J.K., Chawla A., Locksley R.M.: Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*, 2011; 332: 243-247
- [125] Wu H., Ghosh S., Perrard X.D., Feng L., Garcia G.E., Perrard J.L., Sweeney J.F., Peterson L.E., Chan L., Smith C.W., Ballantyne C.M.: T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation*, 2007; 115: 1029-1038
- [126] Xu H., Barnes G.T., Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C.J., Sole J., Nichols A., Ross J.S., Tartaglia L.A., Chen H.: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2003; 112: 1821-1830
- [127] Zaid H., Antonescu C.N., Randhawa V.K., Klip A.: Insulin action on glucose transporters through molecular switches, tracks and tethers. *Biochem. J.*, 2008; 413: 201-215
- [128] Zeng G., Nystrom F.H., Ravichandran L.V., Cong L.N., Kirby M., Mostowski H., Quon M.J.: Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation*, 2000; 101: 1539-1545
- [129] Zhou M.S., Schulman I.H., Rajj L.: Vascular inflammation, insulin resistance, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension: role of nuclear factor kappa B activation. *J. Hypertens.*, 2010; 28: 527-535

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.