

Received: 2011.01.26
Accepted: 2011.04.05
Published: 2011.04.18

Akumulacja lipidów (triacylo-, diacylogliceroli i ceramidów) wewnątrz hepatocytów, a rozwój insulinooporności wątrobowej

The role of hepatic lipid accumulation in the development of insulin resistance in the liver

Karolina Konstantynowicz, Agnieszka Mikłosz, Tomasz Stepek,
Adrian Chabowski

Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Insulinoopornością określa się zmniejszenie wrażliwości tkanek na insulinę. Najczęściej jest ona związana z defektem receptora insulinowego i/lub kaskady kinaz insulinowego przekąźnictwa wewnątrzkomórkowego. Insulinooporność hepatocytów ujawnia się przede wszystkim nadmiernym wytwarzaniem i uwalnianiem glukozy do krążenia, czego skutkiem jest hiperglikemia, zaburzeniu ulega również wewnątrzwątrobowa gospodarka lipidowa. Hiperglikemia w połączeniu z hiperinsulinemią konsekwentnie nasilają wewnątrzhepatocytarną lipogenezę i estryfikację kwasów tłuszczowych do triacylogliceroli (TAG), diacylogliceroli (DAG) i ceramidów (CER). Akumulacja lipidów, głównie DAG i CER, bezpośrednio interferuje z insulinowym szlakiem przekąźnictwa sygnału, nasilając insulinooporność hepatocytów. Molekularnym podłożem zaburzeń wydają się zarówno nadmierna aktywność kinazy białkowej C (PKC), spowodowana wzrostem zawartości diacylogliceroli wewnątrz hepatocytów, jak też zwiększona inaktywacja kinazy białkowej B (PKB), spowodowana nadmierną akumulacją ceramidów. Skutkiem, w obu przypadkach, jest fosforylacja i dezaktywacja substratu receptora insulinowego (IRS-1) i upośledzenie insulinowego szlaku przekąźnictwa sygnału prowadzące w konsekwencji do nasilenia hiperglikemii z następczą hiperinsulinemią i kolejnego nasilenia wątrobowej lipogenezы.

Słowa kluczowe:

insulinooporność • hepatocyty • ceramidy • triacyloglicerole • diacyloglicerole

Summary

Insulin resistance (IR) is commonly defined as a lack of insulin effects on target tissues, due to impaired post-receptor signaling pathways. Generally, liver IR is manifested by uncontrolled glucose release to the blood stream (hyperglycemia). However, metabolic consequences of hepatic insulin resistance are more profound, involving also lipid imbalances. Accumulation of intracellular lipids such as diacylglycerols (DAG) and ceramides (CER) was found to interfere directly with the insulin signaling cascade, inducing hepatic IR. Molecular targets of elevated DAG and/or CER levels include activation of protein kinase C (PKC) and/or protein phosphatase that dephosphorylates Akt/PKB. In either case as a result insulin resistance develops, enhancing hyperglycemia and subsequent hyperinsulinemia, which in turn aggravate liver lipogenesis and fatty acid accumulation.

Key words:

hepatocytes • insulin resistance • ceramides • triacylglycerols • diacylglycerols



Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=939285
Word count:	2782
Tables:	–
Figures:	1
References:	96

Adres autora: dr hab. Adrian Chabowski, Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2c, 15-230 Białystok; e-mail: adrian@umwb.edu.pl

1. PODSTAWOWE METODY OCENY INSULINOOPORNOŚCI

Ocena insulinooporności ogólnoustrojowej najczęściej opiera się na jednoczesnych pomiarach stężeń glukozy i insuliny w surowicy, po 6–8-godzinnej przerwie między posiłkami. Stosowany jest wówczas tzw. homeostaticzny model oceny insulinooporności (HOMA-IR homeostatic model assessment – insulin resistance). Wyliczony zostaje współczynnik insulinooporności:

$$HOMA-IR = \text{insulina (uU/ml)} \times \text{glukoza (mmol/l)} / 22,5$$

lub $HOMA-IR = \text{insulina (uU/ml)} \times \text{glukoza (mg/dl)} / 405$.

Wartość tego współczynnika u osób zdrowych, w wieku <35 lat i przy prawidłowej należnej masie ciała wynosi około 1, natomiast wartości wyższe przemawiają za insulinoopornością [56]. Stosowany jest także test doustnego obciążenia glukozą (OGTT-oral glucose tolerance test), który w praktyce klinicznej ocenia możliwość utylizacji glukozy w organizmie po doustnym obciążeniu glukozą (po 2 godzinach stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej poniżej 140 mg/dl świadczy o prawidłowej wrażliwości komórek na insulinę, zaś powyżej 200 mg/dl o insulinooporności) [56].

Istnieje także możliwość oceny insulinooporności na poziomie poszczególnych tkanek i narządów. Przykładem może być tzw. „adipo-IR index”, rzadziej stosowany wskaźnik insulinooporności tkanki tłuszczowej, który zakłada pomiary w surowicy zarówno insuliny, jak i wolnych kwasów tłuszczowych (na czczo) [21]. W modelach doświadczalnych można także ocenić bezpośrednio insulinooporność np. mięśni szkieletowych. W takiej ocenie mięśni szkieletowych na działanie insuliny stosuje się tzw. kłamrę hiperinsulinemiczną normoglikemiczną. Natomiast w badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych, insulinooporność mięśni szkieletowych i/lub adipocytów może być oceniana na podstawie stymulowanej insuliną translokacji GLUT-4 (białkowych transporterów glukozy) do błony komórkowej. Zmniejszenie translokacji transporterów GLUT-4 do błony komórkowej, a tym samym spadek stymulowanego insuliną transportu dokomórkowego glukozy jest miarą insulinooporności tych mięśni [25].

Możliwy jest także pomiar insulinooporności wątrobowej, który wymaga jednak zastosowania glukozy znakowanej izotopem promieniotwórczym i nie jest rutynowo stosowany w praktyce klinicznej [7]. W badaniu tym, u osób z insulinoopornością, stymulowany insuliną wychwyty radioaktywnej glukozy przez hepatocyty jest istotnie zmniejszony w porównaniu z osobami zdrowymi [2,3].

2. PATOGENEZA STŁUSZCZENIA WĄTROBY

Jednym z następstw insulinooporności hepatocytów jest stłuszczenie wątroby, określane mianem niealkoholowej choroby stłuszczeniowej wątroby (NAFLD – nonalcoholic fatty liver disease). Niealkoholowe stłuszczenie wątroby to nagromadzenie substancji tłuszczowych w cytoplazmie ponad 5% hepatocytów lub przekraczającej 5–10% masy narządu u osób, które nie nadużywają alkoholu. Nie jest do końca pewne czy insulinooporność hepatocytów jest przyczyną czy też konsekwencją nadmiernej akumulacji lipidów w wątrobie [16]. Niektóre badania wskazują, iż insulinooporność może być czynnikiem inicjującym akumulację lipidów i rozwój zmian stłuszczeniowych w przebiegu NAFLD. Potwierdzeniem wydają się badania stwierdzające nadmierne gromadzenie lipidów wewnątrzkomórkowych w mięśniach szkieletowych, kardiomiocytach i hepatocytach u zwierząt z farmakologicznie indukowaną cukrzycą (streptozocyną) czy też modyfikowanych genetycznie (np. Zucker Diabetic Rats) [88,89,90]. Istnieją także doniesienia stwierdzające nadmierną akumulację lipidów wewnątrzwątrobowych u zwierząt poddanych diecie bogatotłuszczowej [95]. Należy podkreślić, że zwłaszcza zastosowanie diety bogatej w nasycone kwasy tłuszczowe skutkuje gromadzeniem się lipidów w hepatocytach. Dieta bogatotłuszczowa powoduje także nadmierną akumulację kwasów tłuszczowych w samej tkance tłuszczowej, co w konsekwencji prowadzi do insulinooporności tej tkanki, z następczym zmniejszonym hamowaniem przez insulinę hormonowrażliwej lipazy lipoproteinowej (HSL). W następstwie insulinooporności adipocytów dochodzi do zwiększonego uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) z tkanki tłuszczowej do krwi, co powoduje ich zwiększony napływ do wątroby. Zwiększony napływ WKT i towarzysząca otyłość hiperinsulinemia nasilają wewnątrzwątrobową lipogenezę (np. przez aktywację czynników transkrypcyjnych SREBP – sterol regulatory element-binding proteins) z jednoczesnym, względnym, zwolnieniem tempa oksydacji kwasów tłuszczowych [30]. Efektem jest nadmierna akumulacja lipidów w hepatocytach, niejednokrotnie obserwowana jako nasilenie formowania wewnątrzkomórkowych drobnych kropli lipidowych, bogatych przede wszystkim we frakcję triacylogliceroli (TAG). Tym niemniej wydaje się, że akumulacja triacylogliceroli jest zjawiskiem stosunkowo bezpiecznym, a raczej nadmiar innych, bardziej bioaktywnych, frakcji lipidowych bezpośrednio przyczynia się do upośledzenia działania insuliny w hepatocytach (zob. molekularne podłoże insulinooporności). Należy zaznaczyć, że tempo oksydacji kwasów tłuszczowych jest względnie zmniejszone w stosunku do nadmiernego napływu kwasów tłuszczowych i w tych warunkach dochodzi do wzmożonego utleniania kwasów tłuszczowych w peroksysomach, co skutkuje nasileniem

procesów peroksydacji [17,51]. Lipidy podlegające wzmożonej peroksydacji (np. powstające wówczas w nadmiarze toksyczne aldehydy, takie jak 4-hydroksynonenal), nasilają stres oksydacyjny hepatocytów, co doprowadza do ich martwicy, a uwolnione z uszkodzonych hepatocytów peroksydowane lipidy indukują stan zapalny i uszkodzenia żył wątrobowych. Przewlekły stan zapalny powoduje nadmierną syntezę m.in. TNF- α (tumor necrosis factor, czynnika martwicy nowotworów) oraz interleukin, w tym przede wszystkim IL-1 i IL-6 [65,94]. Bezpośrednio w hepatocytach podwyższone stężenie TNF- α nasila fosforylację seryny/treoniny w IRS-1 hamując aktywność kinaz tyrozynowych receptora insulinowego [34]. Czynniki martwicy nowotworów hamuje także ścieżkę sygnałową insuliny w wątrobie poprzez aktywację kinaz serynowych, takich jak JNK-1 (Jun N-terminal kinase-1) [38], które również hamują aktywność IRS-1, a sugerowany jest dodatkowo wpływ TNF- α na utrzymywanie kinaz białkowych B w nieaktywnym, defosforylowanym stanie [26,63,86].

Kolejnym etapem progresji stłuszczenia wątroby jest jej włóknienie i tworzenie przegród łącznotkankowych [51]. Postępujące włóknienie wątroby dotyczy również pacjentów z HCV. Infekcja wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) jest główną przyczyną przewlekłej choroby wątroby i dotyczy ponad 3% światowej populacji z czego u około 3–9% pacjentów z postępującego włóknienia może się rozwinąć marskość wątroby [80]. Powszechne wśród pacjentów z zapaleniem wirusowym wątroby typu C są także nieprawidłowości metaboliczne. Wykazano, iż osoby cierpiące na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C są narażone na rozwój insulinooporności, a w końcu cukrzycę [55]. Insulinooporność w przebiegu HCV wynika zarówno bezpośrednio z obecności wirusa w organizmie, jak i pośrednio w wyniku zapalenia tego narządu. Charakterystyczny dla zakażenia HCV jest przewlekły stan zapalny w wątrobie, ze zwiększonym wytwarzaniem cytokin prozapalnych, zwłaszcza TNF- α , który bierze udział w rozwoju insulinooporności, przez hamowanie sygnału insulinowego na poziomie receptorowym i postreceptorowym [61]. Stwierdzono, że białko rdzeniowe wirusa zapalenia wątroby typu C powoduje również insulinooporność hepatocytów przez redukcję lub aktywność molekuł zaangażowanych w ścieżkę sygnałową insuliny, szczególnie IRS-1 i IRS-2. Jednakże nie jest do końca pewne czy zaburzenia w ścieżce sygnałowej wynikają ze zmian ekspresji genów IRS, degradacji samych cząstek sygnałowych czy też ze zmienionej ich aktywności [39].

Wykazano, że u pewnej części chorych na NAFLD może się rozwinąć niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH – nonalcoholic steatohepatitis), marskość, włóknienie, a nawet rak wątroby [14]. Niejednokrotnie w stłuszczonej wątrobie dochodzi bowiem do rozwoju zmian zapalnych [53,54]. Obecny stan wiedzy pozwala jedynie sugerować, że główną rolę w patogenezie NASH odgrywają wszystkie procesy opisane wyżej włącznie z nadmierną lipolizą tkanki tłuszczowej, wzmożonym dowątrobowym napływem lipidów oraz względnie zmniejszoną β -oksydacją lipidów w mitochondriach i nasiloną peroksydacją lipidów.

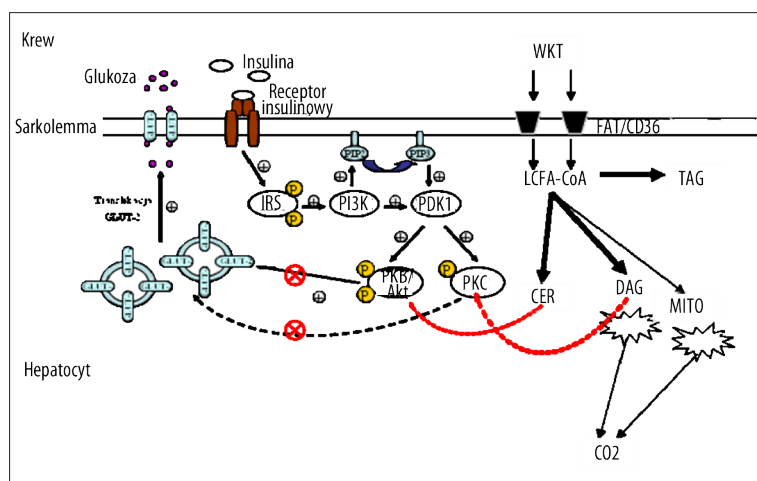
Nadużywanie alkoholu prowadzi do zwyrodnienia komórek wątrobowych bezpośrednio na skutek toksycznego oddziaływania na strukturę hepatocytów oraz pośrednio przez

zaburzenie metabolizmu komórek wątrobowych [18,36]. Etanol hamuje bowiem insulinowy szlak przekaźnictwa sygnału w hepatocytach przez upośledzenie autofosforylacji tyrozyny receptora insulinowego oraz zmniejszenie aktywności kinazy tyrozynowej [57,96]. Dochodzi wówczas do rozwoju insulinooporności hepatocytów, prowadzącej do nadmiernej lipogenezy wątrobowej, z towarzyszącym jej stłuszczeniem, co opisywane jest jako alkoholowa choroba wątroby (ALD - alcoholic liver disease). Postępujące zmiany stłuszczeniowe mogą prowadzić do zapalenia, zwłóknienia i marskości wątroby, a nawet raka wątroby [29,44,49,66,68,69,79].

3. MOLEKULARNE PODŁOŻE INSULINOOPORNOŚCI HEPATOCYTÓW

Receptor insulinowy jest glikoproteiną, składającą się z dwóch podjednostek α i dwóch podjednostek β i należy do rodziny receptorów mających aktywność kinazy tyrozynowej. Obie podjednostki α występują na zewnętrznej błonie komórkowej, są połączone ze sobą mostkami dwusiarczkowymi i w ten sam sposób łączą się z zewnątrz-błonową częścią podjednostek β [70,93]. Insulina wiążąc się ze swoistym regionem podjednostki α powoduje zmiany w konfiguracji receptora i autofosforylację reszt tyrozyny w wewnątrzkomórkowej części podjednostki β [47]. Zmiany te powodują aktywację receptora insuliny i fosforylację reszt tyrozyny w białkach substratowych, biorących udział w dalszym przekazywaniu sygnału insuliny. Białek substratowych receptora insulinowego jest 10, a należą do nich m.in. proteiny określane jako substraty receptora insuliny (IRS 1–4 – insulin receptor substrate), z których najważniejsze są IRS-1 i IRS-2 [91]. Aktywacja IRS poprzez fosforylację reszt tyrozyny pobudza dwa najważniejsze szlaki sygnalizacji insuliny związane z 3-kinazą fosfatydyloinozytolu (PI3K) oraz białkową kinazą aktywowaną mitogenami (MAPK). Kaskada MAPK pośredniczy w przekazywaniu sygnału mitogenowego do jądra komórkowego (procesy wzrostu, różnicowania i proliferacji komórek), natomiast w metaboliczną odpowiedź na insulinę zaangażowana jest PI3K [4,82,91]. W skład PI3K wchodzi podjednostka regulacyjna, odpowiedzialna za połączenie PI3K z cząstkami IRS oraz podjednostka katalityczna, aktywująca fosforylację fosfatydyloinozytoli błon komórkowych. Reakcja ta prowadzi do fosforylacji i aktywacji białkowej kinazy B (PKB), określanej również jako białko Akt [1,48]. Aktywność PKB reguluje translokację insulinowrażliwego transportera glukozy (GLUT-2) z cytoplazmy do błony komórkowej hepatocytów, który odgrywa główną rolę w transporcie glukozy do wnętrza komórek wątroby. Do pobudzenia translokacji GLUT-2 może również dojść za pośrednictwem aktywowanych przez PI3K izoform białkowej kinazy C (PKC) [20,41] (ryc. 1). Mechanizm wewnątrzkomórkowego szlaku przekaźnictwa sygnału insulinowego jest skomplikowany i podlega precyzyjnej regulacji, zaś upośledzenie jednego z elementów w całym szlaku transmisji sygnału komórkowego może stanowić molekularne podłoże insulinooporności. Ogniwem patogenetycznym może więc być nieprawidłowe wytworzenie insuliny, zmiany w receptorach insulinowych i ich substratach, a zwłaszcza defekty w sygnalizacji postreceptorowej [9,46]. Proteiny, które biorą udział w ścieżce sygnałowej insuliny mogą ulec potranslacyjnym modyfikacjom w wyniku czego zmieniona jest ich aktywność. Najczęściej zmiany obejmują zmniejszenie stymulowanej





Ryc. 1. Schemat zaburzeń insulinowego szlaku przekazywania sygnału w wyniku nadmiernej akumulacji lipidów; PKC – kinaza białkowa C; GLUT-2 – transporter glukozy 2; IRS – substrat receptora insulinowego; PDK-1 – kinaza 1 zależna od fosfatydyloinozytolu; PI3K – kinaza fosfatydyloinozytolu 3; PIP₂ – 4,5-difosforan fosfatydyloinozytolu; PIP₃ – 3,4,5-trifosforan fosfatydyloinozytolu; PKB/Akt – kinaza białkowa B; „+” – działanie pobudzające; „⊗” – działanie hamujące; LCFA-CoA – estry acylokoenzymu A z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi; DAG – diacyloglicerole; TAG – triacyloglicerole; CER – ceramidy; MITO – mitochondria; WKT – wolne kwasy tłuszczowe; FAT/CD36 – translokaza kwasów tłuszczowych

przez insulinę fosforylacji tyrozyny w IRS-1 oraz zaburzenie łączenia IRS-1 z PI3K [43]. Fosforylacja reszt seryny w IRS-1 upośledza stymulowaną przez insulinę fosforylację tyrozyny w IRS-1 [71]. Nieaktywny IRS-1 nie jest w stanie uczestniczyć w dalszych mechanizmach sygnalizacyjnych insuliny w komórkach [38].

W otyłości, której skutkiem jest nadmierna akumulacja lipidów wewnątrz hepatocytów najczęściej dochodzi do postreceptorowego upośledzenia sygnału insulinowego. Wykazano m.in., że wzmożona akumulacja WKT w komórkach wątrobowych indukuje insulinooporność związaną ze wzrostem translokacji PKC- δ z cytosolu do błony komórkowej hepatocytów, gdyż to w niej obecny jest IRS wykazujący bliskość substratową z PKC [45]. PKC- δ uczestniczy w procesie fosforylacji reszt seryny i treoniny w IRS-1, doprowadzając do jego inaktywacji. Zatem stanom insulinooporności hepatocytów towarzyszy zmniejszenie stymulowanej przez insulinę fosforylacji tyrozyny w IRS-1, wskutek czego dochodzi do spadku aktywności PI3K, a także do jednoczesnego wzrostu aktywności PKC- δ [12,15].

WKT (wolne kwasy tłuszczowe) indukują także rozwój insulinooporności w hepatocytach przez bezpośrednie hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej i upośledzenie autofosforylacji tyrozyny receptora insulinowego [40,52,62,77]. W kolejnych badaniach dotyczących wpływu WKT na hepatocyty wykazano, że długołańcuchowe kwasy tłuszczowe hamują translokację i aktywność glukokinazy, która odgrywa główną, regulatorową rolę w utrzymaniu odpowiedniego gradientu stężeniowego glukozy w poprzek błony komórkowej [85]. Zmniejszenie aktywności glukokinazy prowadzi do wzrostu stężenia wolnej glukozy w hepatocytach i w konsekwencji do zmniejszenia wychwytu glukozy przez te komórki [35].

Wątrobowa insulinooporność jest związana z nadmierną akumulacją w hepatocytach nie tylko WKT, ale także długołańcuchowych estrów kwasów tłuszczowych (LCFA-CoA), diacylogliceroli (DAG), triacylogliceroli (TAG) i ceramidów (CER) [32] (ryc. 1). Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe dostają się do wnętrza komórek w wyniku dyfuzji biernej (tzw. mechanizm flip-flop) lub też przy współdziałaniu białkowych przENOŚNIKÓW FAT/CD36 (fatty acid translocase), białko wiążące kwasy tłuszczowe FABPp (plasma

membrane associated binding protein), białko transportujące kwasy tłuszczowe FATP (fatty acid binding protein). Po wejściu do wnętrza komórki WKT są albo aktywowane do LCFA-CoA (long chain fatty acid acyl-CoA) albo łączą się z białkami wiążącymi kwasy tłuszczowe (FABPc – fatty acid binding proteins cytosolic). LCFA-CoA są metabolicznie aktywnymi postaciami wewnątrzkomórkowych kwasów tłuszczowych, a ich powstawanie katalizowane jest przez syntetazę acylo-CoA. Część LCFA-CoA jest transportowana bezpośrednio do mitochondriów, gdzie jest utleniana w procesie β -oksydacji, zaś reszta stanowi substraty do estyfikacji w różnych frakcjach lipidowych. W wątrobie długołańcuchowe estry kwasów tłuszczowych modulują także aktywność niektórych enzymów, takich jak: syntaza acylo-CoA, glukokinaza, glukozo-6-fosfataza co skutkuje zaburzeniem metabolizmu glukozy. Ponadto zwiększone wewnątrzkomórkowe stężenie LCFA-CoA może powodować zwiększoną aktywność kinaz PKC, a przez to zaburzać działanie wewnątrzkomórkowego szlaku przekazywania sygnału insulinowego [11,64,67]. Akumulacja LCFA-CoA może być również pośrednim wskaźnikiem zwiększonego stężenia triacylogliceroli, diacylogliceroli lub ceramidów wewnątrz hepatocytów [67], gdyż ich nadmiar podlega intensywnym procesom estyfikacji do tych frakcji lipidowych.

Tym niemniej, wydaje się, że zwiększona pula TAG może być akumulowana w wątrobie w postaci kropli lipidowych, nie interferując ze szlakiem insulinowego przekazywania sygnału. Jednocześnie wykazano, że wyciszenie ekspresji acylotransferazy diacyloglicerolowej (DGAT2), które zapobiegło akumulacji triacylogliceroli, skutkowało wzrostem akumulacji DAG i nie powstrzymało rozwoju insulinooporności i lipotoksyczności [60,73,75]. Jednak nadmierne gromadzone w hepatocytach w postaci kropli lipidowych triacyloglicerole, mogą być bezpośrednią przyczyną uszkodzenia wątroby, gdy dojdzie do zaburzenia wątrobowego przepływu krwi, poprzez ucisk zatok doprowadzający do nekrozy hepatocytów [92]. Wydaje się, że to nadmierna akumulacja DAG może być bezpośrednią przyczyną lipotoksyczności w hepatocytach. Wykazano bowiem, że

akumulacja DAG w znacznej mierze jest odpowiedzialna za wzmoczoną aktywację PKC (szczególnie PKC- β II i PKC- δ) i następcze upośledzenie insulinowego szlaku przekąźnictwa sygnału [45,81,27] (ryc. 1). Badania doświadczalne potwierdzają, że blokowanie powstawania DAG [estryfikacja dwóch cząsteczek długołańcuchowych estrów kwasów tłuszczowych, w reakcji katalizowanej przez fosfatazę fosfatydylową 1 (PAP 1)] skutecznie zapobiega rozwojowi insulinooporności [10]. Podobnie jak i nasilenie tworzenia TAG z diacylogliceroli (nadekspresja DGAT) również ma działanie zapobiegające rozwojowi upośledzenia szlaku insulinowego. DAG odgrywają także ważną rolę w biosyntezie glicerofosfolipidów, które są głównym komponentem błon komórkowych i również mogą interferować z insulinowym szlakiem przekąźnictwa [8].

Ceramidy mogą powstawać w wyniku syntezy *de novo* i hydrolizy sfingomieliny. Synteza *de novo* zachodzi początkowo w retikulum endoplazmatycznym i kontynuowana jest w aparacie Golgiego. Proces syntezy ceramidów rozpoczyna się kondensacją palmitoylo-CoA i seryny, a w końcowym etapie, z udziałem desaturazy dihydroceramidu powstaje ceramid, który jest transportowany do aparatu Golgiego i tam metabolizowany do sfingolipidów. Synteza sfingomieliny, z której powstaje po hydrolizie ceramid, jest zależna od przemieszczenia ceramidu z cytoplazmy do wewnętrznej powierzchni błon Golgiego. Tam z udziałem syntazy sfingomieliny (SMS) tworzona jest sfingomielina. Powstawanie ceramidu ze sfingomieliny zachodzi na cytoplazmatycznej powierzchni błony komórkowej i katalizowane jest przez sfingomielinazę [32,72,83]. Ceramidy pełnią rolę w przekazie sygnałów wewnątrzkomórkowych. Wyniki badań doświadczalnych wykazały, że nadmierna ilość CER prawdopodobnie zaburza sygnał insuliny głównie na poziomie kinazy białkowej B (PKB). Przypuszcza się, iż ceramidy w hepatocytach mogą jednocześnie inaktywować PKB, a także aktywować PKC- ζ , która to izoforma odpowiada za zachowanie ścieżki lipogenezy [84]. Inaktywacja PKB może się odbywać zarówno przez defosforylację tego białka, jak też i przez zahamowanie jego translokacji do błony komórkowej. Ponadto ceramid upośledza translokację transportera glukozy (GLUT-2) do błony komórkowej, co zmniejsza transport glukozy do wnętrza hepatocytów [45,81,83] (ryc. 1). Kolejnym mechanizmem, poprzez który ceramidy mogą upośledzać działanie insuliny jest zwiększona ekspresja cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α . Z kolei zwiększone stężenie TNF- α w hepatocytach, zwłaszcza w stanach otyłości, powoduje wzmocniony metabolizm sfingolipidów przez aktywację sfingomielinazy, a także syntezę *de novo* ceramidów. W konsekwencji powoduje nadmierną akumulację CER w komórce i nasila insulinooporność hepatocytów [33,59].

4. KONSEKWENCJE INSULINOOPORNOŚCI HEPATOCYTÓW

Głównym następstwem insulinooporności hepatocytów jest niekontrolowane uwalnianie glukozy do krążenia (wskutek m.in. hamowania aktywności dwóch enzymów: karboksykinazy fosfoenolopirogronianu [PEPCK] i glukozy-6-fosfatazy [G6Pase]), co prowadzi do następczej hiperглиkemii i hiperinsulinemii [78]. Jednakże konsekwencje metaboliczne insulinooporności wątrobowej nie ograniczają się tylko do zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ale prowadzą także do zaburzeń gospodarki lipidowej, kaskady

krzepnięcia i fibrylizacji oraz nadmiernej aktywacji stanu zapalnego [23,87]. W zaburzeniach lipidowych podstawowym wydają się zaburzenia w postaci nadmiernego uwalniania bogatych w triacyloglicerole lipoprotein VLDL (very low density lipoproteins), co powoduje wzrost stężenia triacylogliceroli w osoczu. Napływ dużej ilości lipidów (pochodzących z różnych źródeł) do wątroby prowadzi do potranslacyjnej stabilizacji apolipoproteiny B, głównego składnika białkowego VLDL, a jej degradacja jest zależna od działania insuliny. Innymi słowy insulinooporność sprzyja biosyntezie VLDL, poprzez nadmiar wewnątrzwątrobowych triacylogliceroli, jak i apolipoproteiny B [22]. Insulinooporność wpływa także na osłabienie aktywności enzymatycznej lipazy lipoproteinowej, której działanie determinuje tempo usuwania lipoprotein bogatych w triacyloglicerole, a spadkowi aktywności hormonowrażliwej lipazy lipoproteinowej adipocytów towarzyszy wzrost stężenia kwasów tłuszczowych w surowicy. Obserwowane jest także zmniejszone stężenie frakcji lipoprotein HDL (high density lipoproteins) i LDL (low density lipoproteins), co jest konsekwencją zmian w składzie tych lipoprotein i zaburzeniem ich prawidłowego metabolizmu. Hipertriglicerydemia i duże stężenie VLDL stymuluje wymianę estrów cholesterolu i triacylogliceroli między lipoproteinami VLDL a HDL (high density lipoproteins) i LDL (low density lipoproteins). Na skutek tego w VLDL zwiększa się ilość estrów cholesterolu, a w HDL i LDL zwiększa się ilość triacylogliceroli. Proces ten prowadzi do powstania cząsteczek HDL i LDL bogatych w TAG [6,19,24]. W związku ze zmniejszeniem hamowania aktywności lipazy wątrobowej powstające lipoproteiny, są także bardziej podatne na glikację i oksydację [13,31]. Wymienione zaburzenia lipidowe stanowią niezależny czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy, co ściśle wiąże się ze wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [28]. Innym czynnikiem rozwoju chorób serca i naczyń jest podwyższone stężenie fibrynogenu oraz białek ostrej fazy, syntetyzowanych w wątrobie [6]. Wykazano, iż u pacjentów z nadmierną akumulacją lipidów w hepatocytach, zwiększona wątrobowa synteza fibrynogenu jest indukowana przez towarzyszącą insulinooporności hiperinsulinemię oraz przez cytokiny związane z toczącym się stanem zapalnym (zwłaszcza IL-6) [5,58,74]. Kolejnym czynnikiem krzepnięcia będącym przyczyną zaburzeń procesów krzepliwości krwi jest inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI-1 – plasminogen activator inhibitor 1). Wykazano bezpośredni wpływ wolnych kwasów tłuszczowych, insuliny i jej prekursora proinsuliny, a także hiperinsulinemii i hipertriglicerydemii na zwiększenie aktywności PAI-1 [6,37,42,50]. PAI-1 może mieć wpływ na rozwój insulinooporności związanej z otyłością, a przebiegle podwyższone stężenie PAI-1 sprzyja procesowi prokrzepowemu i progresji miażdżycy [37,42].

5. PODSUMOWANIE

Zjawisko insulinooporności hepatocytów towarzyszy wielu chorobom, w tym m.in.: niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby, niealkoholowemu stłuszczeniu wątroby, zapaleniu wątroby, alkoholowemu stłuszczeniu wątroby i wirusowemu zapaleniu wątroby. Molekularny mechanizm wątrobowej insulinooporności, jak i przyczyny jej klinicznych objawów nie są dokładnie wyjaśnione. Wiadomo, że w stanach insulinooporności może dochodzić do zaburzenia insulinowego sygnału przekąźnictwa, najczęściej związanego



z defektem receptorowym i postreceptorowym. W trakcie rozwoju insulinooporności wątrobowej dochodzi do nadmiernej akumulacji m.in. LCFA-CoA, DAG, TAG i CER.

Nadmierna akumulacja głównie DAG i CER bezpośrednio interferuje z insulinowym szlakiem przekazywania sygnału, doprowadzając do insulinooporności hepatocytów.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Alessi D.R., Downes C.P.: The role of PI3K in insulin action. *Biochim. Biophys. Acta*, 1998; 1436: 151–164
- [2] Amiel S.A.: Regional brain insulin resistance in metabolic syndrome. 2nd International Congress on „Prediabetes” and the metabolic syndrome. Barcelona, April 2007; 25–28
- [3] Anthony K., Bingham E., Dunn J., Reed L., Marsden P., Amiel S.A.: Altered brain glucose uptake in insulin resistance syndrome: a mechanism for cognitive impairment and abnormal feeding behaviour? 1st International Congress on „Prediabetes” and the metabolic syndrome. Berlin, April 2005; 13–16
- [4] Antonetti D.A., Algenstaedt P., Kahn C.R.: Insulin receptor substrate 1 binds two novel splice variants of the regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase in muscle and brain. *Mol. Cell. Biol.*, 1996; 16: 2195–2203
- [5] Barazzoni R., Kiwanuka E., Zanetti M., Cristini M., Vettore M., Tessari P.: Insulin acutely increases fibrinogen production in individuals with type 2 diabetes but not in individuals without diabetes. *Diabetes*, 2003; 52: 1851–1856
- [6] Barter P.: The realities of dyslipidaemia in metabolic syndrome and diabetes. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.*, 2005; 5(Suppl.1): S7–S11
- [7] Belfort R., Harrison S.A., Brown K., Darland C., Finch J., Hardies J., Balas B., Gastaldelli A., Tio F., Pulcini J., Berria R., Ma J.Z., Dwivedi S., Havranek R., Fincke C., DeFronzo R., Bannayan G.A., Schenker S., Cusi K.: A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 355: 2297–2307
- [8] Carrasco S., Merida I.: Diacylglycerol, when simplicity becomes complex. *Trends Biochem. Sci.*, 2007; 32: 27–36
- [9] Chang L., Chiang S.H., Saltiel A.R.: Insulin signaling and the regulation of glucose transport. *Mol. Med.*, 2004; 10: 65–71
- [10] Chavez J.A., Knotts T.A., Wang L.P., Li G., Dobrowsky R.T., Florant G.L., Summers S.A.: A role for ceramide, but not diacylglycerol, in the antagonism of insulin signal transduction by saturated fatty acids. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 10297–10303
- [11] Chen M.T., Kaufman L.N., Spennetta T., Shrago E.: Effects of high fat feeding to rats on the interrelationship of body weight, plasma insulin, and fatty acyl-coenzyme A esters in liver and skeletal muscle. *Metabolism*, 1992; 41: 564–569
- [12] Chin J.E., Dickens M., Tavaré J.M., Roth R.A.: Overexpression of protein kinase C isoenzymes α , β , γ , and ϵ in cells overexpressing the insulin receptor. Effects on receptor phosphorylation and signaling. *J. Biol. Chem.*, 1993; 268: 6338–6347
- [13] Czyżyk A.: Patofizjologia i klinika cukrzycy. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1997
- [14] Day C.P.: Pathogenesis of steatohepatitis. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2002; 16: 663–678
- [15] De Fea K., Roth R.A.: Protein kinase C modulation of insulin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation requires serine 612. *Biochemistry*, 1997; 36: 12939–12947
- [16] Diraison F., Moulin P., Beylot M.: Contribution of hepatic *de novo* lipogenesis and reesterification of plasma non-esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab.*, 2003; 29: 478–485
- [17] Donnelly K.L., Smith C.I., Schwarzenberg S.J., Jessurun J., Boldt M.D., Parks E.J.: Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 1343–1351
- [18] Duguay L., Coutu D., Hetu C., Joly J.G.: Inhibition of liver regeneration by chronic alcohol administration. *Gut*, 1982; 23: 8–13
- [19] Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.: The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005; 365: 1415–1428
- [20] Etgan G.J., Valasek K.M., Broderick C.L.: *In vivo* adenoviral delivery of recombinant human protein kinase C- ζ stimulates glucose transport activity in rat skeletal muscle. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 22139–22142
- [21] Gastaldelli A., Harrison S.A., Belfort-Aguilar R., Hardies L.J., Balas B., Schenker S., Cusi K.: Importance of changes in adipose tissue insulin resistance to histological response during thiazolidinedione treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2009; 50: 1087–1093
- [22] Gibbons G.F., Brown A.M., Wiggins D., Pease R.: The roles of insulin and fatty acids in the regulation of hepatic very-low-density lipoprotein assembly. *J. R. Soc. Med.*, 2002; 95, Suppl. 42: 29–32
- [23] Giddings S.J., Carnaghi L.R.: Insulin receptor gene expression during development: developmental regulation of insulin receptor mRNA abundance in embryonic rat liver and yolk sac, developmental regulation of insulin gene splicing, and comparison to abundance of insulin-like growth factor 1 receptor mRNA. *Mol. Endocrinol.*, 1992; 6: 1665–1672
- [24] Ginsberg H.N.: Efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 383–392
- [25] Govers R., Coster A.C., James D.E.: Insulin increases cell surface GLUT4 levels by dose dependently discharging GLUT4 into a cell surface recycling pathway. *Mol. Cell Biol.*, 2004; 24: 6456–6466
- [26] Greenberg A.S., Nordan R.P., McIntosh J., Calvo J.C., Scow R.O., Jablons D.: Interleukin-6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice *in vivo* and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia. *Cancer Res.*, 1992; 52: 4113–4116
- [27] Griffin M.E., Marcucci M.J., Cline G.W., Bell K., Barucci N., Lee D., Goodyear L.J., Kraegen E.W., White M.F., Shulman G.I.: Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C ζ and alterations in the insulin cascade. *Diabetes*, 1999; 48: 1270–1274
- [28] Grundy S.M., Brewer H.B.Jr, Cleeman J.I., Smith S.C.Jr, Lenfant C.: Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 2004; 109: 433–438
- [29] Hassan M.M., Hwang L.Y., Hatten C.J., Swaim M., Li D., Abbruzzese J.L., Beasley P., Patt Y.Z.: Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 2002; 36: 1206–1213
- [30] Hellemans K., Kerckhofs K., Hannaert J.C., Martens G., Van Veldhoven P., Pipeleers D.: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha-retinoid X receptor agonists induce beta-cell protection against palmitate toxicity. *FEBS J.*, 2007; 274: 6094–6105
- [31] Hellerstein M.K., Neese R.A., Schwarz J.M., Turner S., Faix D., Wu K.: Altered fluxes responsible for reduced hepatic glucose production and gluconeogenesis by exogenous glucose in rats. *Am. J. Physiol.*, 1997; 272: E163–E172
- [32] Holland W.L., Knotts T.A., Chavez J.A., Wang L.P., Hoehn K.L., Summers S.A.: Lipid mediators of insulin resistance. *Nutr. Rev.*, 2007; 65: S39–S46
- [33] Holland W.L., Summers S.A.: Sphingolipids, insulin resistance, and metabolic disease: new insights from *in vivo* manipulation of sphingolipid metabolism. *Endocr. Rev.*, 2008; 29: 381–402
- [34] 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
- [35] Hue L., Maisin L., Rider M.H.: Palmitate inhibits liver glycolysis; involvement of fructose 2, 6-biophosphatase in the glucose/fatty acid cycle. *Bioch. J.*, 1988; 251: 541–545
- [36] Jelski W., Chrostek L., Szmikowski M.: Biochemiczne podstawy alkoholowego uszkodzenia wątroby. *Pol. Merk. Lek.*, 2006; 124: 376–380
- [37] Juhan-Vague I., Alessi M.C., Mavri A., Morange P.E.: Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J. Thromb. Haemost.*, 2003; 1: 1575–1579
- [38] Kanety H., Feinstein R., Papa M.Z., Hemi R., Karasik A.: Tumor necrosis factor α -induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1). Possible mechanism for suppression of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 23780–23784
- [39] Kawaguchi T., Yoshida T., Harada M., Hisamoto T., Nagao Y., Ide T., Taniguchi E., Kumemura H., Hanada S., Maeyama M., Baba S., Koga H., Kumashiro R., Ueno T., Ogata H., Yoshimura A., Sata M.: Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am. J. Pathol.*, 2004; 165: 1499–1508

- [40] Kim J.K., Fillmore J.J., Chen Y., Yu C., Moore I.K., Pypaert M., Lutz E.P., Kako Y., Velez-Carrasco W., Goldberg I.J., Breslow J.L., Shulman G.I.: Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 7522–7527
- [41] Klip A., Paquet M.R.: Glucose transport and glucose transporters in muscle and their metabolic regulation. *Diabetes Care*, 1990; 13: 228–243
- [42] Kohler H.P., Grant P.J.: Plasminogen activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 1792–1801
- [43] Krook A., Bjornholm M., Galuska D., Jiang X.J., Fahlman R., Myers M.G.Jr., Wallberg-Henriksson H., Zierath J.R.: Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 2000; 49: 284–292
- [44] Kuper H., Tzonou A., Kaklamani E., Hsieh C.C., Lagiou P., Adami H.O., Trichopoulos D., Stuver S.O.: Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer*, 2000; 85: 498–502
- [45] Lam T.K., Yoshii H., Haber C.A., Bogdanovic E., Lam L., Fantus I.G., Giacca A.: Free fatty acid induced hepatic insulin resistance: a potential role protein kinase C- δ . *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2002; 283: E682–E691
- [46] Le Roith D., Zick Y.: Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care*, 2001; 24: 588–597
- [47] Lee J., Pilch P.F., Shoelson S.E., Scarlata S.F.: Conformational changes of the IR upon insulin binding and activation as monitored fluorescence spectroscopy. *Biochemistry*, 1997; 36: 2701–2708
- [48] Li X.L., Man K., Ng K.T., Sun C.K., Lo C.M., Fan S.T.: The influence of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway on the ischemic injury during rat liver graft preservation. *Am. J. Transplant.*, 2005; 5: 1264–1275
- [49] Lieber C.S.: Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol*, 2004; 34: 9–19
- [50] Loskutoff D.J., Samad F.: The adipocyte and hemostatic balance in obesity. *Studies of PAI-1. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998; 18: 1–6
- [51] Machado M., Cortez-Pinto H.: Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005; 17: 823–826
- [52] Magnusson I., Rothman D.L., Katz L.D., Shulman G.I.: Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ^{13}C nuclear magnetic resonance study. *J. Clin. Invest.*, 1992; 90: 1323–1327
- [53] Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Bugianesi E., Lenzi M., McCullough A.J., Forlani G., Natale S., Melchionda N.: Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*, 2001; 50: 1844–1850
- [54] Marchesini G., Brizi M., Morselli-Labate A.M., Bianchi G., Bugianesi E., McCullough A.J., Forlani G., Melchionda N.: Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am. J. Med.*, 1999; 107: 450–455
- [55] Mason A.L., Lau J.Y., Hoang N., Qian K., Alexander G.J., Xu L., Guo L., Jacob S., Regenstein F.G., Zimmerman R., Everhart J.E., Wasserfall C., Maclaren N.K., Perrillo R.P.: Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 1999; 29: 328–333
- [56] McAuley K.A., Williams S.M., Mann J.I., Walker R.J., Lewis-Barned N.J., Temple L.A., Duncan A.W.: Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*, 2001; 24: 460–464
- [57] McVicker B.L., Tuma D.J., Kubik J.L., Tuma P.L., Casey C.A.: Ethanol-induced apoptosis in polarized hepatic cells possibly through regulation of the Fas pathway. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2006; 30: 1906–1915
- [58] Mertens I., Van Gaal L.F.: Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes. Rev.*, 2002; 3: 85–101
- [59] Meyer S.G., de Groot H.: Cycloserine and threo-dihydrospingosine inhibit TNF- α -induced cytotoxicity: evidence for the importance of *de novo* ceramide synthesis in TNF- α signaling. *Biochim. Biophys. Acta*, 2003; 1643: 1–4
- [60] Monetti M., Levin M.C., Watt M.J., Sajan M.P., Marmor S., Hubbard B.K., Stevens R.D., Bain J.R., Newgard C.B., Farese R.V. Sr, Hevener A.L., Farese R.V. Jr.: Dissociation of hepatic steatosis and insulin resistance in mice overexpressing DGAT in the liver. *Cell Metab.*, 2007; 6: 69–78
- [61] Napoli J., Bishop G.A., McGuinness P.H., Painter D.M., McCaughan G.W.: Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1-associated cytokines. *Hepatology*, 1996; 24: 759–765
- [62] Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H.: Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*, 2003; 37: 1202–1219
- [63] Nonogaki K., Fuller G.M., Fuentes N.L., Moser A.H., Stappans I., Grunfeld C., Feingold K.R.: Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology*, 1995; 136: 2143–2148
- [64] Oakes N.D., Cooney G.J., Camilleri S., Chisholm D.J., Kraegen E.W.: Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding. *Diabetes*, 1997; 46: 1768–1774
- [65] Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Kocelak P., Janowska J., Holecki M., Semik-Grabarczyk E.: Wpływ redukcji masy ciała na stężenie interleukiny-6 (IL-6) i insulinooporność. *Endokrynol. Pol.*, 2006; 57: 131–135
- [66] Onishi Y., Honda M., Ogihara T., Sakoda H., Anai M., Fujishiro M., Ono H., Shojima N., Fukushima Y., Inukai K., Katagiri H., Kikuchi M., Oka Y., Asano T.: Ethanol feeding induces insulin resistance with enhanced PI 3-kinase activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 303: 788–794
- [67] Orellana A., Hidalgo P.C., Morales M.N., Mezzano D., Bronfman M.: Palmitoyl-CoA and the acyl-CoA thioester of the carcinogenic peroxisome-proliferator ciprofibrate potentiate diacylglycerol-activated protein kinase C by decreasing the phosphatidylserine requirement of the enzyme. *Eur. J. Biochem.*, 1990; 190: 57–61
- [68] Otani K., Korenaga M., Beard M.R., Li K., Qian T., Showalter L.A., Singh A.K., Wang T., Weinman S.A.: Hepatitis C virus core protein, cytochrome P450 2E1, and alcohol produce combined mitochondrial injury and cytotoxicity in hepatoma cells. *Gastroenterology*, 2005; 128: 96–107
- [69] Patel B.C., D'Arville C., Iwahashi M., Simon F.R.: Impairment of hepatic insulin receptors during chronic ethanol administration. *Am. J. Physiol.*, 1991; 261: G199–G205
- [70] Patti M.E., Kahn C.R.: The insulin receptor—a critical link in glucose homeostasis and insulin action. *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.*, 1998; 9: 89–109
- [71] Paz K., Hemi R., Le Roith D., Karasik A., Elhanany E., Kanety H., Zick Y.: A molecular basis for insulin resistance: elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 29911–29918
- [72] Pettus B.J., Chalfant C.E., Hannun Y.A.: Sphingolipids in inflammation: roles and implications. *Curr. Mol. Med.*, 2004; 4: 405–418
- [73] Puri P., Mirshahi F., Cheung O., Natarajan R., Maher J.W., Kellum J.M., Sanyal A.J.: Activation and dysregulation of the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2008; 134: 568–576
- [74] Raynaud E., Perez-Martin A., Brun J., Aissa-Benhaddad A., Fedou C., Mercier J.: Relationships between fibrinogen and insulin resistance. *Atherosclerosis*, 2000; 150: 365–370
- [75] Ricchi M., Odoardi M.R., Carulli L., Anzivino C., Ballestri S., Pinetti A., Fantoni L.I., Marra F., Bertolotti M., Banni S., Lonardo A., Carulli N., Loria P.: Differential effect of oleic and palmitic acid on lipid accumulation and apoptosis in cultured hepatocytes. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009; 24: 830–840
- [76] Rigamonti C., Mottaran E., Reale E., Rolla R., Cipriani V., Capelli F., Boldorini R., Vidali M., Sartori M., Albano E.: Moderate alcohol consumption increases oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003; 38: 42–49
- [77] Rothman D.L., Magnusson I., Katz L.D., Shulman R.G., Shulman G.I.: Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with ^{13}C NMR. *Science*, 1991; 254: 573–576
- [78] Rutter G.A.: Diabetes: The importance of the liver. *Curr. Biol.*, 2000; 10: R736–R738
- [79] Sasaki Y., Wands J.R.: Ethanol impairs insulin receptor substrate-1 mediated signal transduction during rat liver regeneration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994; 199: 403–409
- [80] Seeff L.B.: Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002; 36: S35–S46
- [81] Seifert R., Schachtele C., Rosenthal W., Schultz G.: Activation of protein kinase C by cis- and trans-fatty acids and its potentiation by diacylglycerol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1988; 154: 20–26
- [82] Skolnik E.Y., Batzer A., Li N., Lee C.H., Lowenstein E., Mohammadi M., Margolis B., Schlessinger J.: The function of GRB2 in linking the insulin receptor to ras signalling pathways. *Science*, 1993; 260: 1953–1955



- [83] Summers S.A.: Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity. *Prog. Lipid Res.*, 2006; 45: 42–72
- [84] Taniguchi C.M., Kondo T., Sajan M., Luo J., Bronson R., Asano T., Farese R., Cantley L.C., Kahn C.R.: Divergent regulation of hepatic glucose and lipid metabolism by phosphoinositide 3-kinase via Akt and PKC- λ /zeta. *Cell Metab.*, 2006; 3: 343–353
- [85] Tappy L., Minehira K.: New data and new concepts on the role of the liver in glucose homeostasis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2001; 4: 273–277
- [86] Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M.: Ceramide mediates insulin resistance by TNF- α in brown adipocytes by maintaining Akt in an inactive dephosphorylated state. *Diabetes*, 2001; 50: 2563–2571
- [87] Thomas E.L., Hamilton G., Patel N., O'Dwyer R., Doré C.J., Goldin R.D., Bell J.D., Taylor-Robinson S.D.: Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut*, 2005; 54: 122–127
- [88] Unger R.H.: Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2003; 14: 398–403
- [89] Unger R.H.: Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*, 2003; 144: 5159–5165
- [90] Unger R.H.: The physiology of cellular liporegulation. *Annu. Rev. Physiol.*, 2003; 65: 333–347
- [91] Virkamaki A., Ueki K., Kahn C.R.: Protein-protein interaction in insulin signalling and the molecular mechanism of insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 1999; 103: 931–943
- [92] Wanless I.R., Shiota K.: The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver disease: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. *Semin. Liver Dis.*, 2004; 24: 99–106
- [93] White M.F., Kahn C.R.: The insulin-signaling system. *J. Biol. Chem.*, 1994; 269: 1–4
- [94] Wieckowska A., Papouchado B.G., Li Z., Lopez R., Zein N.N., Feldstein A.E.: Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008; 103: 1372–1379
- [95] Wierzbicki M., Chabowski A., Zendzian-Piotrowska M., Harasim E., Górski J.: Chronic, *in vivo*, PPAR α activation prevents lipid overload in rat liver induced by high fat feeding. *Adv. Med. Sci.*, 2009; 54: 59–65
- [96] Yeon J.E., Califano S., Xu J., Wands J.R., De La Monte S.M.: Potential role of PTEN phosphatase in ethanol-impaired survival signaling in the liver. *Hepatology*, 2003; 38: 703–714

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.