

# Ролята на диетата при възпаление и метаболитен синдром

Бари Сиърс

## Съдържание

1.1	Въведение	1
1.2	Възпаление	2
1.3	Провъзпалителни хранителни вещества	3
1.4	Противовъзпалителни хранителни вещества	4
1.5	Проотзвучаващи хранителни вещества	5
1.6	Масна тъкан и възпаление	6
1.7	Хипоталамус	8
1.8	Инсулинова резистентност	9
1.9	Индивидуални отговори на органи на възпаление, причинено от диетата и инсулиновата резистентност	10
1.9.1	Черен дроб	10
1.9.2	Скелетна мускулатура	11
1.9.3	Панкреас	11
1.9.4	Стомашно-чревен тракт (GI)	11
1.9.5	Микрофлора на GI	12
1.9.6	Сърдечносъдова система	13
1.9.7	Метаболитен синдром	13
	Препратки	13

### 1.1 Въведение

Човешкото тяло е развило удивителен брой системи, за да поддържа стабилна кръвна захар и да избегне широки колебания в нивото ѝ. Тези системи включват хормони, които се генерират пряко или непряко от храната, както и способността да усеща директно хранителните вещества за изпращане на подходящите нервни сигнали към мозъка (конкретно хипоталамуса), за да организира използването на горивото или за окисляване в енергия, или за дългосрочно съхранение. Тази метаболитна гъвкавост е от решаващо значение за оцеляването и размножаването. Централният хормон в тази метаболитна комуникационна система е инсулина.

Инсулинът е основния регулатор на метаболизма на въглехидратите, мазнините и протеините [1-3]. Той инхибира липолизата на складираните в маснатата тъкан мазнини, инхибира глюконеогенезата в черния дроб, стимулира транслокацията на GLUT-4 протеина, за да достави глюкоза в мускулните клетки, стимулира генната експресия на протеините, необходими за оптимална клетъчна функция, както и за ремонт и клетъчен растеж и показва метаболитното наличие на различни горива в мозъка. Затова поддържането на инсулина в границите балансирани стойности или "подходяща зона" е от решаващо значение за нашето оцеляване.

В миналото, достъпът до достатъчно хранителни вещества е бил основна грижа. Днес имаме нова грижа: излишък от прием на хранителни вещества. Въпреки това, дори и в тази връзка, инсулинът също играе първостепенна роля в защитата на организма срещу потенциалната вреда поради свръх

консумацията на излишните хранителни вещества с помощта на мастната тъкан, черния дроб и скелетните мускули като биологични буфери срещу прекомерния прием на хранителни вещества. Това е важно, тъй като всички хранителни вещества по природа са възпалителни, защото техният метаболизъм в други биологични материали или превръщането им в енергия могат да генерират молекулярни отговори, които могат да активират увеличено възпаление [4]. Това означава, че приема на излишни хранителни вещества поставя основата на генериране на излишно възпаление. Пред лицето на повишеното възпаление, способността на инсулина да оркестрира метаболизма се компрометира.

## 1.2 Възпаление

Възпалителният отговор на тялото трябва да се поддържа в рамките на балансирана зона. Твърде ограничен възпалителен отговор би ни направил лесни мишени на микробно нашествие и нашите физически наранявания никога не биха се излекували. Твърде силен възпалителен отговор или недостатъчно отзвучаване на възпалителните отговори ще генерира хронични възпалителни щети на органите ни.

Всички възпалителни отговори в крайна сметка започват с най-примитивната част на нашата имунна система, вродената имунна система, която споделяме с растенията. Затова много от агентите, които включват и изключват възпалителните отговори могат да бъдат открити в храната ни. Нещо повече, тези хранителни вещества действат през генните транскрипционни фактори, за да контролират експресията на възпалителните ни гени. Така храната може да бъде провъзпалителна или противовъзпалителна в зависимост от консумацията ѝ.

Още по-голяма сложност създава факта, че съществуват две отделни биохимични фази, които контролират възпалението [5]. Първата е началния отговор, който стартира възпалителния отговор. Това е фазата на клетъчна деструкция, обикновена придружена с остро възпаление, което представлява класическото определение за възпаление по отношение на топлина, болка, подуване и зачервяване. Но възпалението не е като горящ пън, който в крайна сметка угасва. Съществува втора активна фаза на възпалението, известна като фаза на отзвучаването, която активира експресията на онези гени, които са нужни, за да се върне възпалителната система обратно в равновесие. В един идеален свят двете фази (възникване и отзвучаване) на възпалителния отговор са балансирани.

**Table 1.1** Възпалителен потенциал на различни хранителни вещества

Провъзпалителен	Антивъзпалителен
Омега-6 мастни киселини	Омега-3 мастни
Наситени мастни киселини	Полифеноли
Излишни въглехидрати	

За съжаление, в реалния свят, често съществува разминаване на тези две фази на възпалителния отговор, което може да доведе до хронично възпаление на ниско ниво, което е под усещането за болка. Този тип възпаление може да се нарече клетъчно възпаление. Когато нивата на клетъчно възпаление се покачват, то може да причини нарушаване на сигналните системи, използвани от инсулина, което може да доведе до инсулинова резистентност, метаболитен синдром и в крайна сметка диабет.

На молекулярно ниво, този баланс на започващи и отзвучаващи отговори може да се фокусира върху генния транскрипционен фактор, ядрен фактор-карраВ (NF-κB), който действа като генетичен превключвател на възпалението. Има хранителни вещества, които могат (пряко или непряко) да активират или инхибират активността на NF-κB, както е показано в Таблица 1.1.

Тялото има нужда от баланс на тези провъзпалителни и противовъзпалителни хранителни вещества в диетата, за да поддържа баланс на започващата и завършващата фази на възпалителния

процес. Обаче дисбаланс било в излишък от провъзпалителни хранителни вещества или недостиг на противовъзпалителни хранителни вещества ще увеличи активността на NF-κB.

Щом NF-κB се активира, той пътува от цитоплазмата към ядрото на клетката, за да породи транскрипцията на голямо разнообразие от възпалителни протеини като провъзпалителните цитокини (IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и други), както и увеличеното производство на ензима COX-2, който е необходим за производството на провъзпалителни айкозаноиди като простагландините. Тези възпалителни медиатори изявени като резултат от активирането на NF-κB действат като паракринни хормони, за да активират съседните клетки чрез техните рецептори за цитокини или простагландини рецептори да увеличат своите възпалителни отговори.

Как тези фактори на диетата влияят и на започването, и на отзвучаването на възпалението на молекулярно ниво е описано в следващия раздел.

### **1.3 Провъзпалителни хранителни вещества**

На първо място сред провъзпалителните хранителни вещества са омега-6 мастните киселини, тъй като те са градивните блокове, необходими за образуването на хормоните известни като айкозаноиди, които са ключовите играчи във възпалителния процес. Въпреки че има стотици известни айкозаноиди, първичните айкозаноиди важни за фазата на започване на възпалението са простагландините и левкотриените. По-специално, най-често срещаната хранителна омега-6 мастна киселина, линоловата киселина, първо трябва да се преобразува в арахидонова киселина (AA), която е градивния блок на простагландините и левкотриените. Синтезът на AA е строго контролиран от два отделни ензима, делта-6 и делта-5 десатураза.

Тези два конкретни ограничаващи скоростта ензими са контролирани от хормоните инсулин и глюкагон, които се генерират от баланса на въглехидратите и протеините в диетата [6]. Именно балансът на тези въглехидрати и протеини при всяко хранене влияе на секрецията на инсулин (активатор и на двата ензима десатураза) и глюкагон (инхибитор и на двата десатуразни ензима). Хранителните количества на дълговерижни омега-3 мастни киселини (айкозапентаенова киселина – EPA и докозахексаенова киселина – DHA) са също важни, тъй като те могат да са слаби инхибитори на обратната връзка на активността и на двата десатуразни ензима [6]. Обаче, при условия на инсулинова резистентност нивата на инсулин в кръвта ще се увеличат, често причинявайки свръхпроизводство на AA, заради активирането и на двата десатуразни ензима, Това увеличава възможността за генерирането на провъзпалителни простагландини и левкотриени, получени от AA.

Линоловата киселина е и много податлива на окисляване и по този начин увеличава образуването на увеличен оксидативен стрес в клетката. Оксидативният стрес е друг активатор на NF-κB [7]. Това е особено вярно, ако диетата е бедна на полифеноли, които могат да действат като мощни антиоксиданти, за да забавят окисляването на линоловата киселина [8]. Накрая, тъй като количествата на омега-6 мастни киселини се увеличават в диетата, ендогенното производство на противовъзпалителни омега-3 мастни киселини (EPA и DHA) намалява [9].

Наситените мастни киселини не са толкова провъзпалителни както омега-6 мастните киселини, но те все още имат възможност да активират NF-κB. Това става чрез свързване на toll-подобните рецептори (TLR), особено TLR-4 [10]. Щом TLR-4 се активира, чрез серия от сигнални механизми, той също може да увеличи активирането на NF-κB [11]. Наситените мастни киселини също могат да увеличат образуването на липидни маси в клетъчната мембрана, което усилва сигналите идващи от TLR-2 и TLR-4 за по-нататъшно увеличаване на активацията на [12].

Тялото (и в частност мозъка) се нуждаят от известно количество глюкоза, за да функционира оптимално. Подобно на линоловата киселина, глюкозата също е податлива на окисляване и може да образува разширени гликозилирани крайни продукти (AGE), които са гликозилирани протеини, които могат да взаимодействат с техните рецептори (RAGE) по повърхността на клетката, което също така активира NF-κB [13]. Превишеният прием на въглехидрати (особено онези съдържащи големи количества глюкоза като зърнени храни и тестени изделия) ще увеличат секрецията на инсулин от

панкреаса, за да върнат увеличените количества кръвна захар обратно в нормалния работен диапазон. Обаче, с развитието на инсулинова резистентност нивата на инсулин остават постоянно повишени, като се увеличава вероятността повече хранителна линолова киселина да бъде трансформирана в АА.

#### **1.4 Противовъзпалителни хранителни вещества**

Точно както съществуват провъзпалителни хранителни вещества, които активират NF-κB, съществува и широк кръг от хранителни вещества, които намаляват неговата активност. Така противовъзпалително хранително вещество се определя като такова, което в крайна сметка инхибира активирането на NF-κB.

Противовъзпалителния потенциал на EPA и DHA е разнороден. Както беше посочено по-горе, те са слаби инхибитори на ензимите делта-5 и делта-6 десатураза така че да се намали производството на АА [6, 9]. Всяко намаляване на АА ще ограничи производството на провъзпалителни айкозаноиди. Те също така се конкурират с АА като субстрати за ензими липоксигеназа (LOX) и ензими циклооксигеназа (COX), необходими за създаването на левкотриени и простагландини. Обаче тремавата триизмерна структура на DHA я прави слаб субстрат за COX ензимите *enzymes*. Доколкото ензимът COX-2 е един от тези протеини, които имат увеличена експресия от активирането на NF-κB, това подсказва, че EPA може да е по-противовъзпалителна от двете омега-3 мастни киселини за намаляване въздействието на възпаление, дължащо се на диетата.

Омега-3 мастните киселини могат също да бъдат долавяни от хранителни рецептори по повърхността на клетката като GPR120, за да сигнализират инактивирането на NF-κB [14, 15].

Полифенолите също представляват противовъзпалителни хранителни вещества [16]. Въпреки че не са толкова силни регулатори на отзвучаването каквито са омега-3 мастните киселини, те действат върху различни аспекти на започването на възпалението и поради това са допълващи към омега-3 мастните киселини.

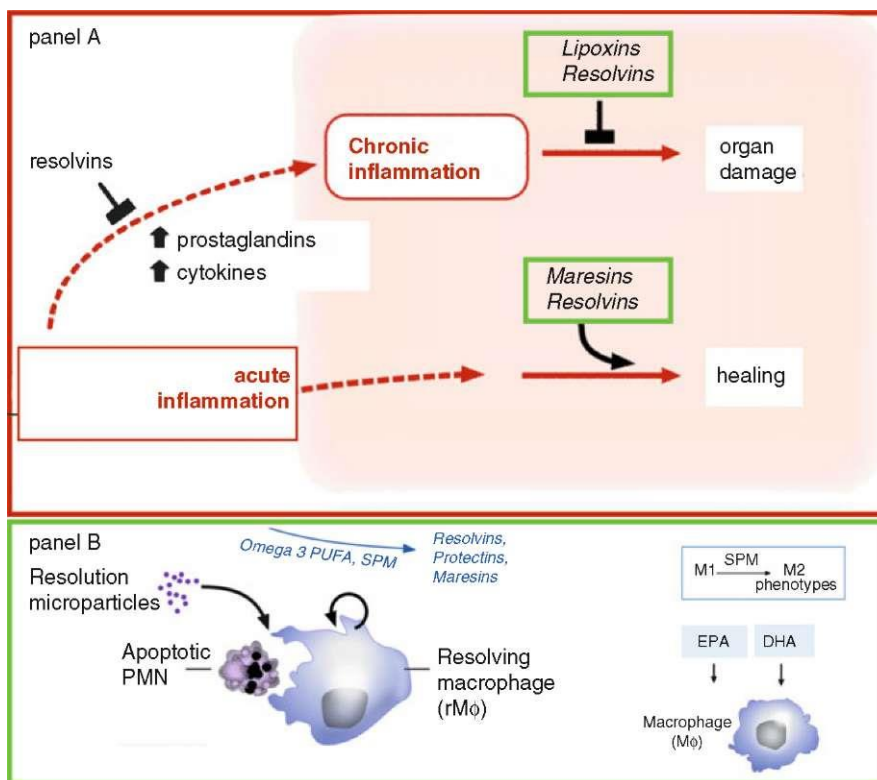
Първата от тези полифенолни пътеки е тяхното действие като антиоксиданти [16, 17]. Увеличено окисляване в клетката може да увеличи активирането на NF-κB [7]. Един от основните източници на възпаление, дължащо се на диетата е увеличената консумация на калории. [4, 18]. Излишни калории, които не могат незабавно да се превърнат в химическа енергия обикновено се съхраняват за бъдеща употреба. Преобразуването на излишните калории в нови молекули за дългосрочно съхранение ще генерира прекомерни количества от свободни радикали, които са основната причина за оксидативен стрес. Като мощни антиоксиданти, полифенолите са от ключово значение за предотвратяване на натрупването на излишък от свободни радикали. Освен това, полифенолите могат да взаимодействат с други генни транскрипционни фактори, като Nrf2, за да предизвикат увеличеното производство на допълнителни антиоксидантни ензими като супероксид дисмутаза и глутатион пероксидаза, което допълнително ще намали оксидативния стрес [16, 17, 19].

При по-големи количества на прием чрез храната, полифенолите (както и омега-3 мастните киселини) могат да активират противовъзпалителния генен транскрипционен фактор PPARγ, който не само инактивира NF-κB, но също увеличава производството на нови здрави мастни клетки, необходими да се предотврати липотоксичността на съхранените мазнини от разнасяне към други тъкани, като черния дроб и мускулите, което може да увеличи инсулиновата резистентност в тези органи [20, 21].

При още по-високи нива на прием чрез храната, полифенолите могат да активират генния транскрипционен фактор SIRT-1, което причинява увеличеното производство на AMP киназа (AMPK), който действа като контролера на метаболизма [22, 23]. С активирането на AMPK се активират катаболизма и аутофагията, за да се увеличат количествата АТФ и анаболизмът намалява [23].

## 1.5 Протозвучаващи хранителни вещества

Определението за протозвучаващо хранително вещество е такова, което насърчава отзвучаването на възпалението. Това е много по-различна концепция от простото инхибиране на възпалението. Фазата на започване на възпалението ще продължи, освен ако не бъде върната към равновесие от фазата на отзвучаване на възпалението. Повишените нива на неутрофилите на мястото на нараняване характеризират остро започване на възпалението [5,24]. От друга страна, увеличените нива на макрофагите на същото място характеризират възможното начало на фазата на отзвучаване [5, 24]. Но без достатъчни количества резолвини тези макрофаги на място на нараняването се поддържат в активирано M1 състояние и остават възможно генератори на провъзпалителни цитокини [25]. Резолвините са тези, които причиняват реверсията на активираните провъзпалителни макрофаги в състояние M1, за да станат противовъзпалителни макрофаги в състояние M2 (Фиг. 1.1). Без тази промяна на макрофагите медирана от резолвините възпалителният отговор продължава на по-ниско, но все още провъзпалително ниво. Това представлява клетъчно възпаление.



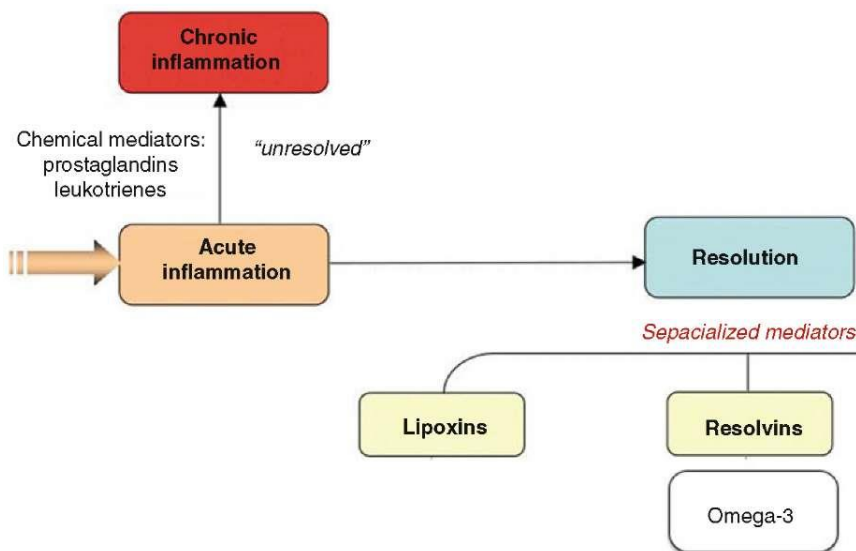
**Фиг. 1.1** ТАБЛО (А) Специализирани протозвучаващи медиатори (SPM) като липоксини, резолвини, протектини и марезини стимулират клетъчни събития, което насрещно регулира провъзпалителни медиатори и регулира PMN, моноцитния и макрофагния отговор, водейки до отзвучаване. ТАБЛО (В) Хранителното изобилие на Омега-3, PUFA дава прекурсори на специализирани протозвучаващи медиатори на възпалението, и в крайна сметка на обръщането на макрофаги M1 до M2. Променено по Serhan [25]

Комбинацията от подходящ хранителен прием на дълговерижни омега-3 мастни киселини и полифеноли комбинирани с ограничаване на омега-6 мастните киселини и наситените мазнини в храната, както и на излишните въглехидрати и калории представлява най-добрия терапевтичен подход за поддържане на балансиран възпалителен отговор на започване и отзвучаване.

## 1.6 Мазна тъкан и възпаление

Най-ефективното място за складиране на излишните мазни калории е мазната тъкан, включително на онези излишни калории от въглехидрати, които се преобразуват в мазнина в черния дроб [26]. Мазните клетки в мазната тъкан са единствените клетки в тялото, които са проектирани да съдържат безопасно големи количества мазнина. Затова мазната тъкан е изключително богата на стволови клетки, които могат да се преобразуват в нови мазни клетки, за да задържат големи количества от излишна енергия под формата на триглицериди [27]. Докато тези мазни клетки са здрави, не съществуват неблагоприятни метаболитни ефекти за индивида (с изключение на наднорменото тегло). Ето защо приблизително една трета от индивидите с наднормено тегло попадат в категорията „метаболитно здраво затлъстяване“ [28]. Те имат излишна телесна мазнина,

но не и метаболитни нарушения, характеризиращи проявата на инсулинова резистентност.



**Фиг. 1.2** Хроничното възпаление може да е резултат от неотшумели възпалителни отговори. Извлечените от арахидонова киселина липидни медиатори като провъзпалителните простагландини и левкотриени могат да усилят този процес. Биоактивните продукти на омега-3 първоначално са изолирани от отзвучаващи отоци (ексудати) при мишки. Структурата на тези продукти беше изяснена и биогенезата на всяко ново омега-3 семейство от EPA и DHA беше преповторено и анализирано при хора.

Обаче мазните клетки нямат неограничен капацитет да се разширяват. Въпреки че мазната тъкан е силно кръвоснабдена, свръхекспанзията на съществуващите мазни клетки може да създаде хипоксия, която активира гена HIF-1 [29, 30]. Това води до повишена експресия на както на JNK<sup>1</sup>, така и на IKK<sup>2</sup>, като по този начин създава възпаление в мазната клетка [31]. Това възпаление от своя страна създава инсулинова резистентност в мазната клетка.

В мазната тъкан инсулинът инсулин обикновено е анти-липолитичен хормон, тъй като намалява активността на липазата, чувствителна към хормони (HSL<sup>3</sup>), която е необходима за освобождаването на складираните мазни киселини [32]. С развитието на клетъчно възпаление и инсулинова резистентност в мазната клетка, по-големи количества FFA<sup>4</sup> могат да напуснат мазната клетка и да навлязат в кръвообращението, за да бъдат поети от други органи като черния дроб и скелетните мускули, които не са в състояние да натрупват безопасно големи количества мазнина. Както е

<sup>1</sup> c-Jun N-terminal kinases

<sup>2</sup> IκB kinase

<sup>3</sup> hormone-sensitive lipase

<sup>4</sup> free fatty acid

описано по-късно, това води до развитие на инсулинова резистентност в тези органи. С увеличено възпаление в мастните клетки съществува и миграция на по-голям брой M1 макрофаги в мастната тъкан със съответното освобождаване на възпалителни цитокини като TNF- $\alpha$  и семейство от провъзпалителни цитокини, които допълнително увеличават инсулиновата резистентност и липолизата [33] (Фиг. 1.2). В слабия индивид само около 10% от мастната тъкан се състои от макрофаги и тези макрофаги са основно в състояние на противовъзпалителни M2 [34]. При затлъстелия индивид до 50% от масата на мастната тъкан може да съдържа макрофаги, но сега в състояние на активирани провъзпалителни M1 [34]. Теоретично, нови здрави мастни клетки биха могли да се генерират в мастната тъкан. Обаче този процес изисква активирането на генния транскрипционен фактор PPAR $\gamma$  [35]. Активността на този генен транскрипционен фактор се инхибира от възпалителни цитокини като TNF- $\alpha$  [36]. От друга страна, активността на PPAR $\gamma$  се увеличава в присъствието на противовъзпалителни хранителни вещества като омега-3 мастни киселини и полифеноли [37]. Без способността да се образуват нови здрави мастни клетки, продължаващото разширяване на съществуващите мастни клетки рано или късно води до клетъчна смърт и допълнително възпаление на мастната тъкан, причинено от постъпващите неутрофили и макрофаги за почистване на клетъчните остатъци, причинена от некротичните мастните клетки [38].

Както беше посочено по-рано, инсулиновата резистентност инхибира действието на липазата, чувствителна към хормони (HSL), което води до повишаване на нивата на инсулин в кръвта дължащо се на систематична инсулинова резистентност в мускулните клетки. По ирония, увеличената хиперинсулинемия активира липопротеин липаза по повърхността на мастната клетка, което хидролизира липопротеин триглицеридите да освобождават свободни мастни киселини [39], както и увеличава синтеза на протеини свързващи мастните киселини<sup>5</sup>, което отвежда новоосвободените FFA от липопротеините към мастните клетки за депониране [40]. Увеличението на потока мастна киселина към мастните клетки също изисква по-голям синтез на FFA в триглицеридите, но това може да доведе до ER стрес, активиращ JNK пътеката, като по този начин допълнително увеличава инсулиновата резистентност в мастните клетки [41]. Това създава един порочен кръг, в който инсулинова резистентност води до по-голям глад (чрез инсулиновата резистентност в хипоталамуса) с увеличаващ се поток от FFA във и извън мастната тъкан [42]. Цитокините освобождавани от провъзпалителните M1 макрофаги, привлечени към мастната тъкан поради повишеното клетъчно възпаление само увеличават този процес като ускоряват инсулиновата резистентност в мастните клетки. Ето защо индивиди със затлъстяване с инсулинова резистентност имат по-високи нива на поемане и освобождаване на FFA в и от мастната тъкан. Увеличения приток на липиди причинява претоварва капацитета на синтеза да създава триглицериди, и в резултат нивата и на DAG<sup>6</sup> и керамидите<sup>7</sup> започват да се увеличават, което само допълнително увеличава инсулиновата резистентност в мастните клетки [43].

Скоростта на възпалителните промени в мастната тъкан не е толкова голяма както в хипоталамуса. Докато възпалителните промени в хипоталамуса могат да бъдат наблюдавани в рамките на 24 часа след началото на HFD<sup>8</sup> отнема 12-14 седмици същите промени във възпалението да се наблюдават в мастната тъкан [44].

Ако мастните клетки не могат да се разширяват достатъчно бързо, за да складират този увеличаващ се поток от мастни киселини, тогава освободените в излишък мастни киселини започват да се натрупват в други тъкани като черния дроб и скелетните мускули и това дава началото на процес на липотоксичност, който допълнително увеличава системната инсулинова резистентност [45]. Именно с развитието на липотоксичността започват истинските метаболитни последици от инсулиновата резистентност.

<sup>5</sup> fatty acid-binding proteins

<sup>6</sup> diacylglycerides

<sup>7</sup> осъчни липидни молекули

<sup>8</sup> high-fat diet

Често мислим за затлъстяването като единствена причина за инсулинова резистентност, но генезисът на инсулиновата резистентност изглежда започва в хипоталамуса с разрушаване на нормалния баланс на сигналите за глад и ситост. С увеличаване на глада се увеличава и приема на калории.

### 1.7 Хипоталамус

В много отношения, ранни команди за развитие на инсулинова резистентност в тялото изглежда започват в хипоталамуса. Хипоталамусът действа за да отбелязва приема на енергия и изразходването на енергия, за да предотврати излишното натрупване на складирана енергия [46]. В частност, сигналите за ситост от червата се съчетават с хормоналните сигнали за тлъстина (основно лептин) и кръв (основно инсулин) за контрол на приема на храна [47]. За съжаление и излишните калории, ш наситените мазнини (особено палмитиновата киселина) могат да причинят възпаление в ла, водещо до резистентност към сигнализацията за ситост и на инсулина, и на лептина [48, 49]. Като резултат ситостта намалява и гладът се увеличава. Тъй като хипоталамусът също съдържа свързващи се с GPR120 протеини, наличието на адекватни нива от омега-3 мастни киселини в тази тъкан също може да намали възпалението в хипоталамуса [50]. Фактически интрацеребровентрикуларни (icv) инжекции с омега-3 мастни киселини в затлъстели плъхове намалява инсулиновата резистентност [51]. По същия начин подобни icv инжекции от anti-TLR4 и anti-TNF антитела също намаляват инсулиновата резистентност [52].

Диета с високо съдържание на мазнини (HFD), особено онези богати на наситени мазнини, е стандартният метод да се причини затлъстяване, дължащо се на диетата. Увеличеното възпаление се появява в хипоталамуса в срок от 24 часа след започването на HDF като се наблюдава като увеличения на JNK и IKK протеините, както и увеличена експресия на TLR-4 рецепторите и откриване на ER стрес [53]. IKK индуцира възпаление чрез активиране на NF-κB, който инхибира нормалната хормонална сигнализация от лептина и инсулина, която е необходима за създаване на ситост. Активирането на JNK често е предшествано от увеличение на ER стреса [54]. Това създава порочен кръг от повишен глад, който в крайна сметка води до натрупването на излишните калории като складирана мазнина в мастната тъкан. Трябва да се отбележи, че възпалението в хипоталамуса предшества всяко наддаване на тегло в мастната тъкан [55]. Това също обяснява защо значително ограничаване на калориите може да намали инсулиновата резистентност преди каквато и да е загуба на излишна телесна мазнина в мастната тъкан. Тези експериментални наблюдения показват, че хипоталамуса е централната точка за контрол на развитието на инсулинова резистентност.

Превишеният прием на хранителни вещества (особено наситени мазнини) също може непряко да причини възпаление в хипоталамуса чрез активиране на TLR-4 рецепторите в микроглията в мозъка като накрая причини възпалителни увреждания на неврони в хипоталамуса [49]. Беше показано, че с увеличено използване на HFD има намаление в броя на невроните отговорни за генерирането на сигнали за ситост в хипоталамуса [56].

HFD диетите са свързани и с увеличено производство на обогатени с палмитинова киселина керамиди в хипоталамуса, което ще предостави още една брънка към увеличената инсулинова и лептинова резистентност, което поражда увеличен глад като ситостта зависи от функциониращите инсулинови пътеки в невроните на хипоталамуса [57].

Освен присъствието в хипоталамуса на GPR120 рецептори, които ако са активирани от омега-3 мастни киселини намаляват възпалението, в хипоталамуса има и други сензори за хранителни мастни киселини, които могат да се активират, за да увеличат възпалението. В частност, всяко увеличение на нивата на свободни (FFA) в кръвта може да бъде доловено от транспортъора CD36/FATP-1 по повърхността на кръвно-мозъчната бариера<sup>9</sup>(BBB). Ако тези мастни киселини са богати на палмитинова киселина (основният продукт на de novo производството на липиди в черния

<sup>9</sup> blood-brain-barrier



дроб, дължащо се на излишна хранителна глюкоза), тогава се активира оста HPA<sup>10</sup>, за да освободи повече кортизол, което увеличава инсулиновата резистентност [58]. От друга страна, ако усетената киселина е предимно олеинова киселина, тогава ще има намаляване на експресията на NPA (мощен индуциращ апетит хормон) в хипоталамуса, което насърчава ситост [59].

Накрая има взаимодействие на хипоталамуса с черния дроб чрез сигнализиране през блуждаещия нерв [53]. Това може да обясни защо всяко инхибиране на TNF- $\alpha$  или TLR-4 сигнализиране в хипоталамуса също намалява производството на глюкоза в черния дроб [60, 61].

Както може да сте започнали да преценявате, централната регулация на контрола на апетита от хипоталамуса е много сложна оркестрация на нивата на възпаление и приема на хранителни вещества, генерирани от диетата и засичането на тези нива от хипоталамуса.

## 1.8 Инсулинова резистентност

Въпреки че определението на инсулиновата резистентност е привидно просто (състояние, при което клетките вече не реагират адекватно на циркулиращия инсулин), молекулните причините за инсулинова резистентност са разнообразни и изключително сложни.

Известно е, че някои краткосрочни промени в храненето могат бързо да намалят инсулиновата резистентност преди да настъпи значителна загуба на мазнини. Това включва строго ограничаване на калориите, което може да намали инсулиновата резистентност в рамките на няколко дни. [62]. Също така, някои лекарства като кортикостероидите могат бързо да увеличат инсулиновата резистентност [63].

Освен това има различни метаболитни адаптации към стресови фактори, които могат да индуцират инсулинова резистентност. Тези стресови фактори включват бременност, хибернация и сепсис [1]. Увеличаването на инсулиновата резистентност в отговор на тези стресови фактори е метод за забавяне на складирани хранителни вещества за справяне с необходимата метаболитна адаптация. По същия начин лишаването от сън е друг ефективен начин за увеличаване на инсулиновата резистентност в краткосрочен план. [64].

Но хроничната инсулинова резистентност изглежда е пряко или косвено свързана с възпаление, дължащо се на диетата. Механизмите на молекулярно ниво са сложни и многообразни, но те се основават на способността увеличеното клетъчно възпаление да прекъсне действието на инсулина чрез разрушаване на механизмите за сигнализация в клетката. Основните заподозрени изглежда са възпалителния цитокин тумор некрозис фактор алфа (TNF- $\alpha$ ) и други възпалителни протеин кинази като c-Jun N-крайна киназа<sup>11</sup> (JNK) и инхибитора на I $\kappa$ KP киназа<sup>12</sup> (IKK) [65].

TNF- $\alpha$  елиминационни модели са устойчиви на развитието на инсулинова резистентност в животински щамове податливи на затлъстяване, причинено от диетата (DIO<sup>13</sup> мишки) или такива, на които липсва лептин (Ob/Ob мишки) [31, 66]. Активирането на JNK и IKK прекъсва сигналните пътеки на инсулина чрез различни механизми. Активирането на IKK причинява разделянето на инхибиторен протеин, който предотвратява транслокацията на NF- $\kappa$ B в ядрото [67]. След като IKK освободи този инхибиторен протеин от NF- $\kappa$ B, сега генната транскрипция може да се премести към ядрото, за да предизвика експресията на възпалителните протеини. Пътеката на JNK е активирана от стреса и се свързва с присъствието на M1-активирани макрофаги [41].

Осъзнаването, че възпалението е свързано с инсулиновата резистентност беше преди повече от век, когато се наблюдава, че някои противовъзпалителни лекарства (салицилати и аспирин) са ефективни при намаляване на хипергликемията наблюдавана при диабетици [68, 69]. Сега е известно, че тези лекарства са инхибитори на IKK [70].

<sup>10</sup> hypothalamic–pituitary–adrenal axis - хипоталамо-хипофизо-надбъбречна ос

<sup>11</sup> c-Jun N-terminal kinase

<sup>12</sup> I $\kappa$ KP kinase

<sup>13</sup> diet-induced obesity

Допълнителни молекулярни механизми на инсулиновата резистентност включват хипотезата за липидно претоварване, при която има натрупване на диацилглицериди<sup>14</sup> (DAG) или керамиди, които инхибират сигнализирането на инсулина, както и ендоплазмен ретикулум<sup>15</sup> (ER) стрес (индуциран от излишък от калории) или оксидативен стрес (индуциран от излишък от свободни радикали [39-41, 71]). Осъществяването тези различни молекулярни механизми е още по-сложно защото те функционират в някои органи, а в други не.

## **1.9 Индивидуални отговори на органи на възпаление, причинено от диетата и инсулиновата резистентност**

### **1.9.1 Черен дроб**

Черният дроб може да се разглежда като централен завода-производител в тялото. Суровините (основно въглехидрати и мазнини) постъпват в тялото, за да се преработят от черния дроб и или да се складират (като чернодробен гликоген) или да се препакетират като новообразувани триглицериди (под формата на липопротеини). Черният дроб помага да се поддържат стабилни нива на глюкозата между храненията като балансира гликогенезата (образуването на гликоген) и гликолизата на складирания гликоген [72]. Трябва да се отбележи, че гликогенът складиран в мускулите може да се използва само вътрешно като източник на енергия и не може да бъде освободен в кръвообращението, за да помогне за поддържането на стабилни нива на кръвната захар.

За разлика от мастната тъкан, която може безопасно да съхранява мазнини, черният дроб не може. Затова сред първите неблагоприятни метаболитни последици от инсулиновата резистентност е натрупването на мастни депа в черния дроб. Това е известно като неалкохолен мастен черен дроб<sup>16</sup> или NAFLD. Понастоящем 20-30% от американците имат NAFLD и 90% от затлъстели пациенти с диабет тип 2 имат NAFLD [73]. Зловещо е, че е изчислено че 50% от всички американци ще имат NAFLD към 2030 г. [72].

Друга разлика между черния дроб и мастната тъкан е липсата на инфилтрация на макрофаги. Докато при възпаление се наблюдава значително увеличение на количествата на макрофагите в мастната тъкан, в черния дроб се активират вътрешни макрофаги (Купферови клетки). Тези активирани Купферови клетки сега могат да освобождават цитокини, които допълнително ще активират NF-κB в чернодробните клетки.

Подобно на възпалението на хипоталамуса, NAFLD може бързо да се генерира в животински проби в рамките на 3 дни от стартирането на HFD [74]. Това може би се дължи на пряката връзка на хипоталамуса с черния дроб чрез блуждаещия нерв [75]. След като NAFLD се появи, способността на инсулина да потиска производството на глюкоза в черния дроб се намалява без промени в теглото, мастната маса или появата на някаква индикация за инсулинова резистентност в скелетните мускули [76].

Поради бързото натрупване на мастни киселини в черния дроб, способността му да ги превръща в триглицериди също се претоварва и образуването на DAG в черния дроб се увеличава [77, 78]. Ето защо нивата на DAG в черния дроб са най-добрият клиничен маркер, че е започнала да се развива хронична инсулинова резистентност в този орган. Основният източник на мастни киселини постъпващи в черния дроб е чрез мастната тъкан, защото щом мастната тъкан развие инсулинова резистентност, увеличаването на потока от FFA от мастните клетки в кръвна и оттам в черния дроб се увеличава [79]. Де novo липидния синтез на мазнини от глюкозата в черния дроб е с по-малък принос за увеличаването на този поток от FFA в черния дроб [80]. Освен това, инсулиновата резистентност на черния дроб е свързана само с нивата на мастни киселини в черния дроб, не с нивата на

<sup>14</sup> diacylglycerides

<sup>15</sup> endoplasmic reticulum

<sup>16</sup> nonalcoholic fatty liver disease

висцералната мазнина [81]. Това може да обясни защо много индивиди с нормален BMI (особено азиатци) могат да имат високи нива на инсулинова резистентност в черния дроб [82].

Тъй като черният дроб контролира и синтеза на холестерол, инсулиновата резистентност в този орган се отразява в нарастваща дисфункция при синтеза на липопротеин. Since the liver also controls cholesterol synthesis, insulin resistance in this organ is reflected in growing dysfunction in lipoprotein synthesis. По-специално VLDL частиците се повишават и нивата на HDL намаляват [72]. Това се измерва лесно със съотношението TG/HDL, което е добър общ клиничен маркер за инсулинова резистентност на черния дроб [83].

### 1.9.2 Скелетна мускулатура

Скелетната мускулатура представлява ключовото място за поглъщане на глюкоза. Затова намаляването на инсулиновата резистентност в този орган се превръща в основна стратегия за управление на диабет. За разлика от мастната тъкан, където инфилтрацията на макрофаги е ключов индикатор за възпаление, в скелетната мускулатура на индивиди с инсулинова резистентност се наблюдава много слаба инфилтрация на макрофаги. [84]. Изглежда цитокините идващи от други органи (мастна тъкан и черен дроб) могат да имат важно въздействие за развитието на инсулинова резистентност в мускулите. Обаче увеличената сигнализация през TLR-4 рецептора от наситени мастни киселини може да намали окисляването на мастните киселини в липидите на мускулите [85]. В допълнение палмитиновата киселина е предпочитания субстрат за синтез на керамиди [86]. Докато нивата на керамидите не са свързани с инсулиновата резистентност на черния дроб, та се тясно свързани с инсулиновата резистентност в мускулите [87]. Това предполага, че молекулните двигатели на инсулинова резистентност могат да са различни за различните органи.

### 1.9.3 Пankреас

Въпреки че бета клетките на панкреаса усещат нивата на глюкозата в кръвта и отделят инсулин в отговор на тези нива, бета клетките на този орган обикновено не се считат за целите на инсулинова резистентност. Въпреки това, бета клетките са много податливи на токсичност, медирана от възпалителни агенти. В частност, 12-НЕТЕ<sup>17</sup>, извлечена от АА е много токсична към бета клетките derived from АА, is very toxic to the beta cells [88]. С разрушаване на бета клетките от 12-НЕТЕ панкреасът повече не е в състояние да поддържа компенсаторни нива на секреция на инсулин, за да намали нивата на кръвната захар и развитието на диабет тип две настъпва бързо.

### 1.9.4 Стомашно-чревен тракт (GI)

Подобно на панкреаса, GI не се счита за стандартен целеви орган за инсулинова резистентност, но той е първият орган в тялото за засичане на хранителните молекули, които в крайна сметка могат да повлияят на инсулиновата резистентност. Това започва от устната кухина. В устата и по продължението на целия GI присъстват рецептори за мастни киселини като GPR120 и GPR40 и протеини свързващи мастни киселини като CD36. [89]. По същество тези рецептори позволяват „вкусването“ на съдържанието на мастни киселини в храната. CD36 свързва олеиновата киселина и помага за преобразуването ѝ в олеоилетаноламид<sup>18</sup> (OEA) [90]. OEA активира генния транскрипционен фактор PPAR $\alpha$ , за да повиши ситостта, както и експресията на ензима необходим за окисляването на мастната киселина [91]. Така видът на мазнината усетена в устата и тракта осигурява сигнали за ситост към хипоталамуса. Увеличената ситост намалява общия прием на калории и намалява развитието на ER стреса и оксидативния стрес, и по този начин косвено намалява развитието на инсулинова резистентност.

Въпреки че GI е дълъг и сложен орган, ентероендокринните клетки, които произвеждат хормони в GI са по-малко от 1% от всичките му клетки. Тези специфични клетки усещат и отговарят на

<sup>17</sup> 12-Hydroxyeicosatetraenoic acid

<sup>18</sup> oleoylethanolamide

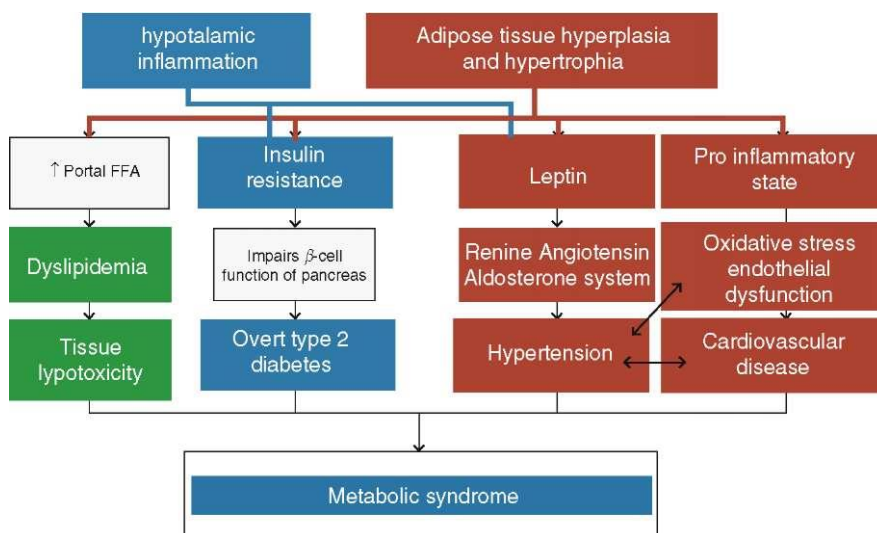
специфични нутриенти като секретират повече от 20 различни хормона. Основните хормони секретирани от тези клетки, които имат връзка с инсулиновата резистентност включват ССК (от проксималните I клетки) и GLP-1 и PYY (от дисталните L клетки).

ССК е хормонът отделян от I клетките в отговор на мастното съдържание на храната [92]. Това е кратко действащ хормон и работи в сътрудничество със серотонина, за да потисне глада чрез директно взаимодействие с хипоталамуса чрез блуждаещия нерв. [77]. При животни хранени с HFD сигналите за ситост от ССК към хипоталамуса могат да отслабнат вероятно от увеличеното възпаление в хипоталамуса [94], но само ако неговата хормонална сигнална пътека не е нарушена от възпаление вътре в хипоталамуса.

PYY и GLP-1 са хормоните освобождавани съответно от протеина и глюкозата, когато са засечени от L-дисталните клетки в GI тракта. И двата хормона са мощни стимулатори на ситост [78]. Беше показано, че PYY отговорите са по-слаби при затлъстели индивиди в сравнение със слаби индивиди [95]. Опитни животни, с увеличени нива на PYY поради трансгенна манипулация са резистентни към затлъстяване, дължащо се на диетата [96]. Трябва да се отбележи, че нивата на PYY бързо се покачват след байпас на стомаха, което помага да се обясни успехът за дългосрочна загуба на тегло от тази хирургическа интервенция [97].

### 1.9.5 Микрофлора на GI

Накрая, всяко споменаване на GI тракта няма да е пълно без да се обсъди микробния му състав. Известно е че микрофлората е различна при слаби и затлъстели индивиди [98]. Микробния състав също може да е източник на ниска степен на възпаление на червата, особено чрез ендотоксемия с посредничеството на липополизахаридния (LPS) компонент на грам-негативните бактерии, който взаимодейства с TLR-4 рецептора. TNF- $\alpha$  се регулира в илеума на стомашно-чревния тракт от HFD, преди се наблюдава повишаване на теглото при опитни животни [99]. Известно е още, че едно хранене с високо съдържание на мазнини или високо съдържание на въглехидрати може да предизвика ендотоксемия по време на повишената пропускливост на червата по време на храносмилането [100-102]. LPS фрагментите, които навлизат в кръвообращението се пренасят от хиломикроните на лимфната система, където след това може да взаимодействат с TLR-4 рецепторите в тялото, за да увеличат нивата на TNF- $\alpha$ , които могат да генерират инсулинова резистентност в голямо разнообразие на органи [103].



Фиг. 1.3 Схематично представяне на метаболитния синдром

### 1.9.6 Сърдечносъдова система

Описанието на въздействието на хроничното възпаление от инсулиновата резистентност върху сърдечносъдовата система само по себе си изисква цяла глава. За целите на този принос Фигура 1.3 обобщава огромното влияние, което провъзпалителното състояние и оксидативния стрес имат върху на ендотелиума<sup>19</sup> и сърдечно-съдовата система като цяло. Оксидативният стрес, дължащ се на поради претоварване на калории и/или хронична слабо възпаление, предизвикано от дисфункция мастната тъкан, представлява един порочен кръг благоприятстващ на развитието на ендотелна дисфункция, атеротромбоза и сърдечна дисфункция и претоварване. Увеличеният прием на храна и инсулиновата резистентност са показали също бързо повишаване на плазмените нива на лептина и в следствие тъканна лептинова резистентност. Нормално променливите нива на лептин намаляват апетита и подобрява разхода на енергия. Обратно, хронично повишените нива на лептин дерегулират оригиналните си сигнални пътеки, вкарвайки в този сценарий лептиновата резистентност и активирането на симпатичната нервна система да увеличат кръвното налягане и честотата на пулса. По-високата сърдечна честота при индивиди с хиперлептинемия ще предизвика по-голямо миокардиално натоварване и в крайна сметка ще предразположи сърцето към патофизиологични промени, които навлизат в други неблагоприятни условия, създадени от „партньори“ на метаболитния синдром.

### 1.9.7 Метаболитен синдром

Всички тези метаболитни разстройства съдействат да се определи на клинично и молекулярно ниво онова, което определяме като метаболитен синдром (Фиг. 1.3). Понастоящем в Съединените щати има 80 милиона души с метаболитен синдром и приблизително 26 милиона с диабет тип 2 [104]. Метаболитният синдром се свързва с повишена смъртност както от сърдечносъдови заболявания, така и от причини, извън сърдечносъдовите [105].

Ефектите от постоянна хиперинсулинемия предизвикана от инсулинова резистентност ще има неблагоприятно въздействие върху резултатите от бременността, особено за по-дългосрочни метаболитни последици за потомството като затлъстяване, диабет и сърдечносъдови заболявания чрез феталното програмиране [106]. Затова намаляването на инсулиновата резистентност по време на бременност има значителни последици за общественото здраве.

### Препратки

1. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*. 2013; 339:172-7.
2. Zeyda M, Stulnig TM. Obesity, inflammation, and insulin resistance—a mini-review. *Gerontology*. 2009; 55(4):379-86.
3. de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett*. 2008; 582(1):97-105.
4. Gregor MF, Hotamisligli GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Ann Rev Immunol*. 2011; 29:415-45.
5. Spite M, Claria J, Serhan CN. Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metab*. 2014; 19(1):21-36.
6. Brenner RR. Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids. *Prog Lipid Res*. 1981; 20:41-7.
7. Kratsovnik E, Bromberg Y, Sperling O, Zoref-Shani E. Oxidative stress activates transcription factor NF-κB-mediated protective signaling in primary rat neuronal cultures. *J Mol Neurosci*. 2005; 26(1):27-32.
8. Roche M, Dufour C, Loonis M, Reist M, Carrupt PA, Dangles O. Olive phenols efficiently inhibit the oxidation of serum albumin-bound linoleic acid and butyrylcholine esterase. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1790(4):240-8.

19 Endothelium - Endothelium is a type of epithelium that lines the interior surface of blood vessels and lymphatic vessels, forming an interface between circulating blood or lymph in the lumen and the rest of the vessel wall. It is a thin layer of simple squamous cells called endothelial cells. Endothelial cells in direct contact with blood are called vascular endothelial cells, whereas those in direct contact with lymph are known as lymphatic endothelial cells.

9. Taha AY, Cheon Y, Faurot KF, Macintosh B, Majchrzak-Hong SF, Mann JD, et al. Dietary omega-6 fatty acid lowering increases bioavailability of omega-3 polyunsaturated fatty acids in human plasma lipid pools. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014; 90(5):151-7.
10. Kim JJ, Sears DD. TLR4 and insulin resistance. *Gastroenterol Res Pract*. 2010; 2010:S1687-630X.
11. Saberi M, Woods NB, de Luca C, Schenk S, Lu JC, Bandyopadhyay G, et al. Hematopoietic cell-specific deletion of toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice. *Cell Metab*. 2009; 10(5):419-29.
12. Wong SW, Kwon MJ, Choi AM, Kim HP, Nakahira K, Hwang DH. Fatty acids modulate toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner. *J Biol Chem*. 2009; 284(40):27384-92.
13. Tobon-Velasco JC, Cuevas E, Torres-Ramos MA. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF-kB pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014; 13(9):1615-26.
14. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*. 2010; 142(5):687-98.
15. Oh DY, Olefsky JM. Omega 3 fatty acids and GPR120. *Cell Metab*. 2012; 15(5):564-5.
16. Scapagnini G, Vasto S, Sonya V, Abraham NG, Nader AG, Caruso C, et al. Modulation of Nrf2/ARE pathway by food polyphenols: a nutritional neuroprotective strategy for cognitive and neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol*. 2011; 44(2):192-201.
17. Rahman I, Biswas SK, Kirkham PA. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem Pharmacol*. 2006; 72(11):1439-52.
18. Zhang X, Zhang G, Zhang H, Karin M, Bai H, Cai D. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell*. 2008; 135(1):61-73.
19. Siriwardhana N, Kalupahana NS, Cekanova M, Le Mieux M, Greer B, Moustaid-Moussa N. Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds. *J Nutr Biochem*. 2013; 24(4):613-23.
20. Sears B, Ricordi C. Role of fatty acids and polyphenols in inflammatory gene transcription and their impact on obesity, metabolic syndrome and diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012; 16(9):1137-54.
21. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann SM, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest*. 2007; 117(9):2621-37.
22. Chung S, Yao H, Caito S, Hwang JW, Arunachalam G, Rahman I. Regulation of SIRT1 in cellular functions: role of polyphenols. *Arch Biochem Biophys*. 2010; 501(1):79-90.
23. Joven J, Rull A, Rodriguez-Gallego E, Camps J, Riera-Borrull M, Hernandez-Aguilera A, et al. Multifunctional targets of dietary polyphenols in disease: a case for the chemokine network and energy metabolism. *Food Chem Toxicol*. 2013; 51:267-79.
24. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity*. 2014; 40(3):315-27.
25. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014; 510:92-101.
26. Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest*. 2008; 118(3):829-38.
27. Perrini S, Ficarella R, Picardi E, Cignarelli A, Barbaro M, Nigro P, et al. Differences in gene expression and cytokine release profiles highlight the heterogeneity of distinct subsets of adipose tissue-derived stem cells in the subcutaneous and visceral adipose tissue in humans. *PLoS One*. 2013; 8(3):e57892.
28. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 2008; 168(15):1617-24.
29. Lionetti L, Mollica MP, Lombardi A, Cavaliere G, Gifuni G, Barletta A. From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 19(2):146-52.
30. He Q, Gao Z, Yin J, Zhang J, Yun Z, Ye J. Regulation of HIF-1(alpha) activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011; 300(5):E877-85.
31. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444(7121):860-7.
32. Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, Ahmadian M, Sul HS. Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007; 293(1):G1-4.
33. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91(11):4854-8.

34. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112(12): 1796-808.
35. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, Bradwin G, Moore K, Milstone DS, et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell*. 1999; 4(4):611-7.
36. Ye J. Regulation of PPARgamma function by TNF-alpha. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 374(3):405-8.
37. Sczzocchio B, Vari R, Filesi C, D'Archivio M, Santangelo C, Giovannini C, et al. Cyanidin- 3-O-(sup)-glucoside and protocatechuic acid exert insulin-like effects by upregulating PPAR(sup) activity in human omental adipocytes. *Diabetes*. 2011; 60(9):2234-44.
38. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005; 46(11):2347-55.
39. Kraemer FB, Takeda D, Natsu V, Sztalryd C. Insulin regulates lipoprotein lipase activity in rat adipose cells via wortmannin- and rapamycin-sensitive pathways. *Metabolism*. 1998; 47(5):555-9.
40. Chabowski A, Coort SL, Calles-Escandon J, Tandon NN, Glatz JF, Luiken JJ, et al. Insulin stimulates fatty acid transport by regulating expression of FAT/CD36 but not FABPm. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 287(4):E781-9.
41. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 2004; 306(5695):457-61.
42. Horowitz JF, Klein S. Whole body and abdominal lipolytic sensitivity to epinephrine is suppressed in upper body obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278(6): E1144-52.
43. Summers SA. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity. *Prog Lipid Res*. 2006; 45(1):42-72.
44. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1842(3):446-62.
45. Unger RH. Weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2003; 144(12):5159-65.
46. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*. 2012; 122(1):153-62.
47. Thaler JP, Schwartz MW. Inflammation and obesity pathogenesis: the hypothalamus heats up. *Endocrinology*. 2010; 151(9):4109-15.
48. Yue JT, Lam TK. Lipid sensing and insulin resistance in the brain. *Cell Metab*. 2012; 15(5):646-55.
49. Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci*. 2009; 29(2): 359-70.
50. Cintra DE, Ropelle ER, Moraes JC, Pauli JR, Morari J, Souza CT, et al. Unsaturated fatty acids revert diet-induced hypothalamic inflammation in obesity. *PLoS One*. 2012; 7(1):e30571.
51. Obici S, Feng Z, Morgan K, Stein D, Karkaniyas G, Rossetti L. Central administration of oleic acid inhibits glucose production and food intake. *Diabetes*. 2002; 51(2):271-5.
52. Milanski M, Arruda AP, Coope A, Ignacio-Souza LM, Nunez CE, Roman EA, et al. Inhibition of hypothalamic inflammation reverses diet-induced insulin resistance in the liver. *Diabetes*. 2012; 61(6):1455-62.
53. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology*. 2005; 146(1):4192-9.
54. Tripathi YB, Pandey V. Obesity and endoplasmic reticulum (ER) stresses. *Front Immunol*. 2012; 3:240.
55. Thaler JP, Guyenet SJ, Dorfman MD, Wisse BE, Schwartz MW. Hypothalamic inflammation: marker or mechanism of obesity pathogenesis? *Diabetes*. 2013; 62(8):2629-34.
56. Moraes JC, Coope A, Morari J, Cintra DE, Roman EA, Pauli JR, et al. High-fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons. *PLoS One*. 2009; 4(4):e5045.
57. Borg ML, Omran SF, Weir J, Meikle PJ, Watt MJ. Consumption of a high-fat diet, but not regular endurance exercise training, regulates hypothalamic lipid accumulation in mice. *J Physiol*. 2012; 590(Pt 17):4377-89.
58. Auvinen HE, Romijn JA, Biermasz NR, Pijl H, Havekes LM, Smit JW, et al. The effects of high fat diet on the basal activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in mice. *J Endocrinol*. 2012; 214(2):191-7.
59. Serrano A, Pavon FJ, Tovar S, Casanueva F, Senaris R, Dieguez C, et al. Oleoylethanolamide: effects on hypothalamic transmitters and gut peptides regulating food intake. *Neuropharmacology*. 2011; 60(4):593-601.
60. Chaudhri OB, Field BC, Bloom SR. Gastrointestinal satiety signals. *Int J Obes*. 2008; 32 Suppl 7:S28-31.

61. Morinigo R, Moize V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marin JL, et al. Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(5):1735-40.
62. Markovic TP, Jenkins AB, Campbell LV, Furler SM, Kraegen EW, Chisholm DJ. The determinants of glycemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM. *Diabetes Care.* 1998; 21(5):687-94.
63. Pagano G, Cavallo-Perin P, Cassader M, Bruno A, Ozzello A, Masciola Dall'omo AM, et al. An in vivo and in vitro study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects. *J Clin Invest.* 1983; 72(5):1814-20.
64. Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers GJ, van Kralingen KW, et al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6):2963-8.
65. Dali-Youcef N, Mecili M, Ricci R, Andres E. Metabolic inflammation: connecting obesity and insulin resistance. *Ann Med.* 2013; 45(3):242-53.
66. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature.* 1997; 389:610-4.
67. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med.* 2005; 11(2):183-90.
68. Ebstein W. Zur therapie des diabetes mellitus, insbesondere uber die anwendung des salicyl- sauren natron bei demselben. *Berliner Klinische Wochenschrift.* 1876; 13:337-40.
69. Hecht A, Goldner MF. Reappraisal of the hypoglycemic action of acetylsalicylate. *Metabolism.* 1959; 8:418-28.
70. Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, Randhawa PS, Inzucchi S, Shoelson SE, et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2002; 109(10):1321-6.
71. Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metabol.* 2012; 15(5):635-44.
72. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.* 2012; 148(5):852-71.
73. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care.* 2007; 30(3):734-43.
74. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2014; 510(7503):84-91.
75. German J, Kim F, Schwartz GJ, Havel PJ, Rhodes CJ, Schwartz MW, et al. Hypothalamic leptin signaling regulates hepatic insulin sensitivity via a neurocircuit involving the vagus nerve. *Endocrinology.* 2009; 150(10):4502-11.
76. Kraegen EW, Clark PW, Jenkins AB, Daley EA, Chisholm DJ, Storlien LH. Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. *Diabetes.* 1991; 40(11):1397-403.
77. Owyang C, Logsdon CD. New insights into neurohormonal regulation of pancreatic secretion. *Gastroenterology.* 2004; 127(3):957-69.
78. D'Alessio D. Intestinal hormones and regulation of satiety: the case for CCK, GLP-1, PYY, and Apo A-IV. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008; 32(5):567-8.
79. De Fronzo RA. Dysfunctional fat cells, lipotoxicity and type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl.* 2004; 143:9-21.
80. Diraison F, Yankah V, Letexier D, Dusserre E, Jones P, Beylot M. Differences in the regulation of adipose tissue and liver lipogenesis by carbohydrates in humans. *J Lipid Res.* 2003; 44(4):846-53.
81. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(36):15430-5.
82. Azuma K, Kadowaki T, Cetinel C, Kadota A, El-Saed A, Kadowaki S, et al. Higher liver fat content among Japanese in Japan compared with non-Hispanic whites in the United States. *Metabolism.* 2009; 58(8):1200-7.
83. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol.* 2005; 96(3):399-404.
84. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006; 116(7):1793-801.
85. Pang S, Tang H, Zhuo S, Zang YQ, Le Y. Regulation of fasting fuel metabolism by toll-like receptor 4. *Diabetes.* 2010; 59(12):3041-8.
86. Straczkowski M, Kowalska I, Nikolajuk A, Dzienis-Straczkowska S, Kinalska I, Baranowski M, et al. Relationship between insulin sensitivity and sphingomyelin signaling pathway in human skeletal muscle. *Diabetes.* 2004; 53(5):1215-21.
87. Adams JM, Pratipanawat T, Berria R, Wang E, De Fronzo RA, Sullards MC, et al. Ceramide content is increased in skeletal muscle from obese insulin-resistant humans. *Diabetes.* 2004; 53(1):25-31.



88. Wei D, Li J, Shen M, Jia W, Chen N, Chen T, Su D, et al. Cellular production of n-3 PUFAs and reduction of n-6-to-n-3 ratios in the pancreatic beta-cells and islets enhance insulin secretion and confer protection against cytokine-induced cell death. *Diabetes*. 2010; 59(2):471-8.
89. Duca FA, Yue JT. Fatty acid sensing in the gut and the hypothalamus. *Mol Cell Endocrinol*. 2014; 397:23-33.
90. Schwartz GJ, Fu J, Astarita G, Li X, Gaetani S, Campolongo P, et al. The lipid messenger OEA links dietary fat intake to satiety. *Cell Metab*. 2008; 8(4):281-8.
91. Martinez de Ubago M, Garcia-Oya I, Perez-Perez A, Canfran-Duque A, Quintana-Portillo R, Rodriguez de Fonseca F, et al. Oleoylethanolamide, a natural ligand for PPAR-alpha, inhibits insulin receptor signalling in HTC rat hepatoma cells. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1791(8):740-5.
92. Field BC, Chaudhri OB, Bloom SR. Bowels control brain: gut hormones and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6(8):444-53.
93. Arruda AP, Milanski M, Coope A, Torsoni AS, Ropelle E, Carvalho DP, et al. Low-grade hypothalamic inflammation leads to defective thermogenesis, insulin resistance, and impaired insulin secretion. *Endocrinology*. 2011; 152(4):1314-26.
94. Cheung GW, Kokorovic A, Lam CK, Chari M, Lam TK. Intestinal cholecystokinin controls glucose production through a neuronal network. *Cell Metab*. 2009; 10(2):99-109.
95. le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJ, Patterson M, Borg CM, Wynne KJ, et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology*. 2006; 147(1):3-8.
96. Boey D, Lin S, Enriquez RF, Lee NJ, Slack K, Couzens M, et al. PYY transgenic mice are protected against diet-induced and genetic obesity. *Neuropeptides*. 2008; 42(1):19-30.
97. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444:1022-3.
98. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. 2013; 34(1):39-58.
99. Ding S, Chi MM, Scull BP, Rigby R, Schwerbrock NM, Magness S, et al. High-fat diet: bacterial interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One*. 2010; 5(8):e12191.
100. Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*. 2012; 142(5):1100-1101.e2.
101. Ghanim H, Abuaysheh S, Sia CL, Korzeniewski K, Chaudhuri A, Fernandez-Real JM, et al. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal: implications for insulin resistance. *Diabetes Care*. 2009; 32(12):2281-7.
102. Laugerette F, Furet JP, Debarb C, Daira P, Loizon E, Geloën A, et al. Oil composition of high-fat diet affects metabolic inflammation differently in connection with endotoxin receptors in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 302(3):E374-86.
103. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W, Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res*. 2009; 50(1):90-7.
104. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287(3):356-9.
105. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a metaanalysis. *Am J Med*. 2006; 119(10):812-9.
106. Yajnik CS. Fetal programming of diabetes: still so much to learn! *Diabetes Care*. 2010; 33(5):1146-8.