

脂肪组织与胰岛素抵抗

张宏波 万琪琪 梁华 陈峰 王沁*

(上海交通大学生命科学技术学院, 上海 200240)

摘要 脂肪组织可分为白色脂肪组织与褐色脂肪组织, 长期以来它被认为仅参与机体能量储存与非颤抖性产热, 近十几年来, 随着瘦素的发现, 脂肪组织的一系列新功能得以揭示。脂肪组织不仅储存和分泌脂肪酸, 参与机体能量代谢, 它还能分泌多种脂肪细胞因子, 调节外周组织对胰岛素的敏感性。更为重要的是, 脂肪组织与慢性代谢性炎症关系密切, 而后者将直接导致胰岛素抵抗。本文将从自由脂肪酸、脂肪细胞因子和炎症反应三方面阐述脂肪组织在胰岛素抵抗中的作用。

关键词 脂肪组织; 脂肪细胞因子; 炎症反应; 胰岛素抵抗

近年来, 科技进步所带来的工作方式及饮食习惯改变使得肥胖在全球范围内日渐盛行, 与之伴随的是 2 型糖尿病、动脉粥样硬化、高血压、高血脂等一系列代谢性疾病(即代谢综合征 metabolic syndrome) 发病率的极大增加^[1,2]。联系这些疾病的共同特征即为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)。因此, 对于 IR 的研究是理解这些疾病致病机理以及寻求治疗手段的关键。

脂肪组织(adipose tissue)由脂肪细胞、前体脂肪细胞、巨噬细胞及内皮细胞等构成, 它广泛分布于人体皮下组织、肠系膜、脏器周侧, 甚至骨骼肌内部。不同分布的脂肪组织对于代谢的调节功能迥异^[3]。较皮下脂肪组织而言, 腹部脂肪组织与代谢性疾病具有更直接的联系^[4]。

从类别上看, 脂肪组织可分为褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)和白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)。长期以来, 人们认为 BAT 只存在于小型哺乳动物体内和人的婴幼儿时期, 参与非颤抖性产热(non-shivering thermogenesis)。但近期的工作表明, 它在成年个体冷诱导条件下广泛分布^[5,6], 并且可能在调节机体能量代谢平衡中具有重要意义^[7]。

相比 BAT 而言, WAT 的代谢调节功能已有较长的研究历史。1993 年, Hotamisligil 等^[8]首先报道了肥胖小鼠脂肪组织能产生肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 并直接诱导 IR, 从而将炎症反应(inflammation)与 IR 联系起来; 1994 年瘦素(leptin)的发现使得 WAT 的内分泌功能得以揭示^[9]。之后十几年的研究日益表明 WAT 与 IR 的密切联系。本文侧重讨论 WAT, 并力求从总体上讨论 WAT 与 IR 联系的普遍机制。

1 IR

胰岛素(insulin)是体内调节血糖平衡的主要激素, 它能促进骨骼肌对葡萄糖的摄入, 增加肝糖原和肌糖原的合成并抑制脂肪细胞(adipocyte)的脂解(lipolysis), 加速脂合成^[10]。此外胰岛素还能增强蛋白质合成, 抑制蛋白分解, 促细胞分裂和存活, 并具有抗炎活性。

IR 定义为胰岛素敏感组织(脂肪组织、骨骼肌、肝脏、下丘脑等)对循环胰岛素生理功能的响应不足, 它可能由两方面的原因造成: (1)胰岛素转运进入胰岛素敏感组织/细胞受阻^[11]; (2)胰岛素敏感细胞内胰岛素信号通路受阻^[10]。以下分别加以说明:

1.1 胰岛素转运受阻

由胰腺 β 细胞分泌的胰岛素需经过血液循环系统进入组织液, 并结合于细胞表面受体才能发挥作用。在此过程中, 胰岛素需穿透毛细血管膜, 并在毛细血管壁与靶细胞间形成浓度梯度。Hamilton-Wessler 等^[12]研究表明使用高脂食物饲喂狗后, 将使其血清与组织间隙间的胰岛素浓度梯度扩大, 并且这种扩大的浓度梯度导致胰岛素敏感组织对葡萄糖的摄入量减低, 即呈现胰岛素抵抗效应。

此外循环血中高浓度的脂质会降低胰岛素对血流量的调节, 降低因胰岛素刺激而增加的毛细血管血流量, 从而影响外周组织对葡萄糖的摄入, 间接导致胰岛素抵抗。

收稿日期: 2009-09-17 接受日期: 2010-05-31

国家自然科学基金(No.30770837)资助项目

* 通讯作者。Tel: 021-34204843, Fax: 021-34205709, E-mail:

qwangsm@sjtu.edu.cn

1.2 胞内胰岛素信号通路受阻

尽管脂质调控胰岛素转运是导致胰岛素抵抗的一个重要方面,但现在一般认为胰岛素抵抗的关键原因在于胞内胰岛素信号通路受阻。

胰岛素与靶细胞表面受体结合后会在细胞内形成级联放大通路,该通路的任何一个步骤受阻都将导致IR^[10,13]。在这些信号通路蛋白中,IRS与IR关系尤为密切。IRS受胰岛素受体催化其酪氨酸位点磷酸化活化,同时IRS还能受多种蛋白激酶催化其丝氨酸位点磷酸化而失活。这些蛋白包括:细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun amino-terminal kinase, JNK)、I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK)、蛋白激酶C θ (protein kinase C θ , PKC θ)、P70核糖体蛋白S6激酶(p70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K)、哺乳动物雷帕霉素(rapamycin)靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等。这些信号蛋白感受细胞内能量状态变化和前体炎症(proinflammation)信号,诱导IRS丝氨酸位点磷酸化。IRS丝氨酸磷酸化后降低蛋白激酶活性及与胰岛素受体的结合能力并可能加速其自身降解,最终产生IR^[13](Fig.1)。除IRS外,胰岛素受体、PI3K、AKT等也是诱导IR的重要靶点。

正常生理条件下,脂肪组织吸收体内过剩能量并以脂肪微滴的形式存储起来,在机体能量水平下调时脂解释放甘油和自由脂肪酸(free fatty acids, FFA)供

能量代谢所需。脂肪组织分泌多种脂肪细胞因子,调节机体能量代谢平衡。无论是吸收和分泌脂肪酸,还是合成分泌脂肪细胞因子,脂肪组织均受到胰岛素等多种激素和生长因子的精细调控,维系着一种动态平衡。然而在肥胖和代谢综合症个体中,这种精细的动态平衡常被打破,此时,自由脂肪酸,脂肪细胞因子与脂肪组织炎症反应又成为导致机体IR的三个重要方面。

2 FFA与IR

由于过度的营养摄入,肥胖病人体内脂肪逐渐累积,并通常伴随着脂肪细胞的膨大和脂肪组织内部炎症反应^[2,14](后文详述)。此时,脂肪细胞加剧脂解和分泌FFA进入血液循环系统从而导致肝内和外周组织脂肪沉积,脂肪酸浓度升高。高浓度的FFA在肝脏及骨骼肌细胞内形成极大的代谢压力,并可活化一系列信号转导通路,最终导致IR。研究表明,药物抑制脂解可以显著降低血液FFA水平,无论糖尿病与否,均可增强机体对胰岛素的敏感性^[15]。

2.1 代谢性途径

FFA在骨骼肌和肝细胞中的代谢途径之一是合成三脂酰甘油(triglycerides, TGs),该过程以甘油-3-磷酸(glycerol-3-phosphate)为骨架,依次添加脂酰辅酶A(fatty acyl-CoA),需经历溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)、磷脂酸(phosphatidic acid, PA)、二脂酰甘油(diacylglycerol, DAG)等中间代谢产物。此外,

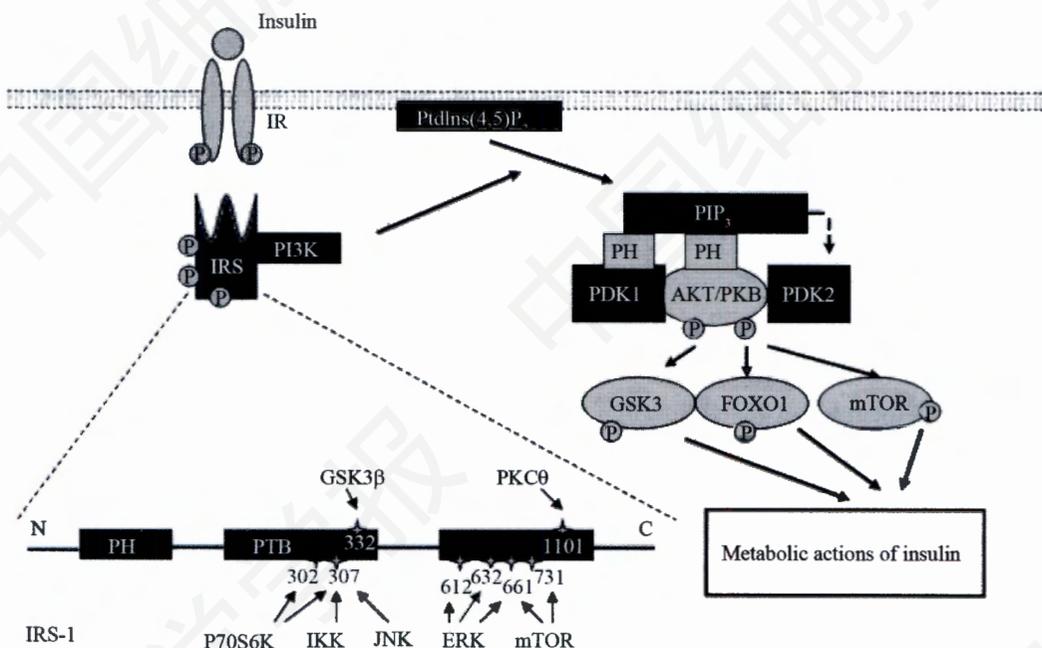


Fig.1 Insulin signalling and inhibitory serine phosphorylation sites of IRS-1^[13]

过量的饱和脂肪酸还会诱导细胞产生神经酰胺(ceramide)。研究表明,许多脂肪酸中间代谢产物可以活化前述的营养感应通路和前体炎症通路^[16]。例如,LPA、PA、DAG和神经酰胺可以活化P70S6K、JNK、IKK和PKC θ ,神经酰胺也可以通过抑制AKT的活性从而抑制胰岛素信号^[17]。使用化学药物抑制神经酰胺合成可以抑制由脂肪酸诱导的IR^[16,18]。同样,无论是在培养的细胞、实验小鼠,还是在人体内,抑制和敲除mTOR/p70S6K、IKK/NF- κ B、JNK或者PKC θ 等基因均可以抑制由营养过剩所诱导的IR^[10,16](Fig.2)。

除合成代谢外,骨骼肌和肝脏能将FFA氧化分解成乙酰辅酶A(acetyl-CoA),进入三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环和电子传递链(electron transport chain)提供能量。此过程在线粒体内完成,并伴随着一系列的脂酰肉碱(acylcarnitine)中间代谢产物的形成。过量的乙酰辅酶A在细胞累积会阻碍脂肪酸分解代谢产物向线粒体转运,导致中间代谢产物积累并诱导IR。

关于骨骼肌脂肪酸氧化能力与IR的相关性曾有过不同的认识:一方面,从IR个体中常可见骨骼肌脂肪酸氧化能力下降^[19],并且线粒体的产生或机能障碍常伴随IR与2型糖尿病^[10];另一方面,人们注意到,训练有素的职业运动员虽然具有很强的脂肪酸氧化

能力,但同样无法避免高血脂诱导的IR。更为甚者,有报道指出在IR个体中线粒体氧化能力并不下降或反而升高^[20,21]。同样,在小鼠骨骼肌中诱导线粒体应激损伤也并不会降低其对胰岛素的敏感性^[16]。

近期,Koves等^[22]提出了一种可能的机制来解释这种分歧。该假说认为,在IR状态下,机体 β 氧化加速进行,产生过量乙酰辅酶A,但与此同时,细胞对乙酰辅酶A的处理能力有限。当 β 氧化产生的乙酰辅酶A极大超出TCA循环处理能力时,将引起 β 氧化的一系列中间代谢物如脂酰辅酶A在细胞中积累,这些中间代谢物以一种暂时未知的方式诱导IR(Fig.2)。

此外,大量报道认为线粒体氧化过程产生的大量自由基,细胞内的高脂环境,都将扰乱内质网平衡,造成内质网应激(ER stress),后者活化一系列信号通路,诱导IR^[2,22]。

2.2 其它途径

FFA除了参与能量代谢外,还可以作为一种信号分子,活化先天免疫的类铈受体(toll-like receptor, TLR)家族成员,如TLR2, TLR4等,这些通路的活化可能参与肥胖诱导的IR^[2]。此外,脂肪酸还能以一种未知方式影响胰岛素透过血管壁进入外周组织,使血管壁与胰岛素敏感细胞间的胰岛素浓度梯度差加大,造成IR^[11]。

然而,并非所有的自由脂肪酸都毫不例外地诱导

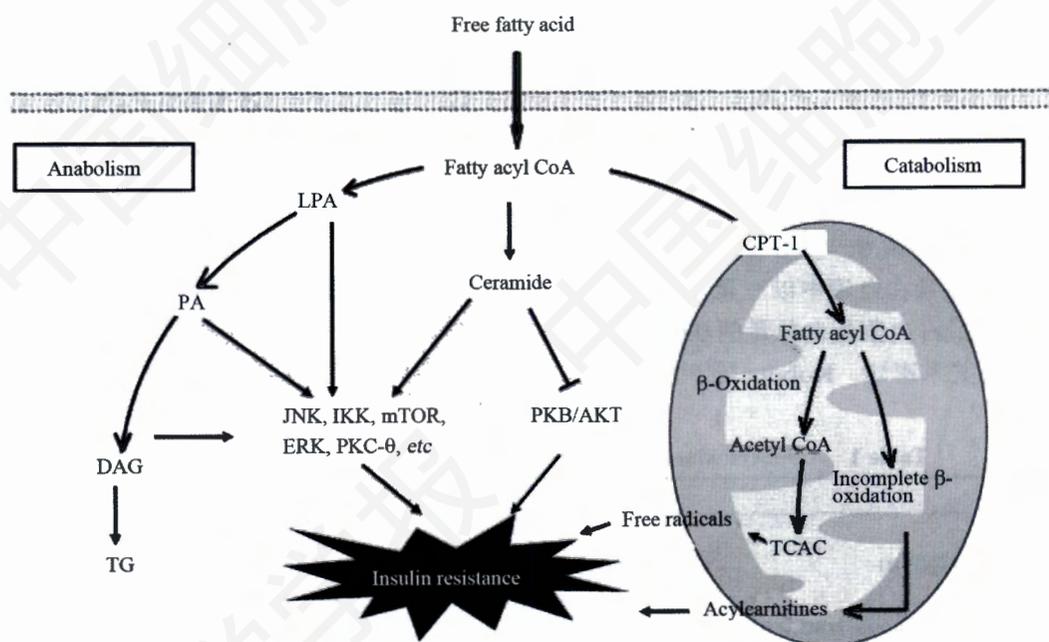


Fig.2 Fatty acid metabolism and insulin resistance in insulin-sensitive tissues^[16]

IR, Cao 等^[23]的最新工作表明,某些脂肪酸本身就可以作为一种激素分子正向调节机体对胰岛素的敏感性。通过对脂肪细胞分布的脂肪酸成分的细致研究,他们发现棕榈油酸(C16:1n7-palmitoleate)能够显著增加骨骼肌胰岛素活性,降低肝脏内的脂解反应。

3 脂肪细胞因子与 IR

瘦素的发现使得脂肪细胞的内分泌功能得以揭示^[9],之后十几年大量的脂肪细胞因子,包括脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)、视黄醇结合蛋白4(retinol-binding protein 4, RBP4)、内脏脂肪素(visfatin)、TNF- α 、白细胞介素(interleukin, IL)等相继被报道^[24] (Table 1)。这些脂肪细胞因子不仅参与能量平衡和脂质代谢,还参与炎症反应调节,对血糖水平及外周组织胰岛素敏感性行使正负两方面的调控作用。以下择要加以说明:

3.1 瘦素

尽管人们早就发现了小鼠突变体 ob/ob ,并推测突变体小鼠可能缺乏某种循环细胞因子从而导致肥胖与糖尿病,但直到1994年才得以证实 ob/ob 突变体是由于表达瘦素的基因 $leptin$ 突变所致^[9]。之后的研究证明了瘦素在调节能量代谢平衡和IR中的重要作用。

一方面,瘦素可以作用于下丘脑,降低食欲和食物摄入从而影响能量代谢平衡。另一方面,瘦素能活化骨骼肌和肝脏内的5'-腺苷酸活化蛋白激酶(5'-AMP-activated protein kinase, AMPK),加速脂肪酸分解,通过该途径,并可能协同中枢神经系统作用,降低骨骼肌和肝脏中的脂肪沉积^[3,24]。正如前述,骨骼肌和肝脏中的脂肪沉积可降低这些组织器官对胰岛素的敏感性,引起IR。

3.2 脂联素

脂联素是由脂肪细胞专一性分泌的分子量为30 kDa的蛋白质,脂联素在血液中以三聚体、六聚体或多聚体形式存在,占血浆蛋白总量的0.01%。

脂联素与IR关系密切。Kobota 等^[25]的研究表

明,对小鼠进行脂联素基因敲除将导致TNF- α 过表达,降低脂肪酸代谢速度,并引起IR。相反,对糖尿病小鼠和脂营养不良小鼠进行脂联素注射则能缓解由高脂食物所诱导的IR^[26]。

脂联素可能通过以下方式发挥作用^[24]: (1)提高AMPK酶活,促进骨骼肌葡萄糖摄入及脂肪酸 β 氧化;(2)抑制肝脏糖异生及葡萄糖输出;(3)促进过氧化物酶体增生物激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)的表达和功能发挥,而PPAR家族蛋白对于脂肪细胞的发育和功能维持极为关键,并通过多种方式抑制IR。

3.3 抵抗素

不同于瘦素及脂联素的降血糖作用,抵抗素能升高血糖和促进IR。在小鼠中过表达抵抗素将升高肝脏葡萄糖的输出,诱导肝脏,骨骼肌和脂肪组织的IR。相反,抵抗素基因敲除小鼠则表现出低的空腹血糖水平^[24]。

Steppan 等^[27]的工作表明,抵抗素可能通过活化细胞因子信号抑制因子-3(suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3)诱导IR。在3T3L1脂肪细胞中抵抗素以时间和剂量依赖的方式诱导SOCS-3表达,后者可以通过磷酸化IRS丝氨酸而抑制胰岛素信号,采用遗传学方法沉默SOCS-3基因则可以抑制由抵抗素诱导的IR。

脂肪细胞因子种类繁多,并不断有新的脂肪细胞因子被发现^[23]。近来,脂肪组织分泌的炎症细胞因子和趋化因子,如TNF- α , IL-6,单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等日益引起关注,他们是慢性代谢性炎症的标志和诱因。大量研究结果正揭示出慢性代谢性炎症在诱导IR中的重要作用^[2,14,16]。

4 炎症与 IR

传统意义上的炎症是指活体组织对损伤因子所发生的防御反应,它通常伴随着红肿,疼痛和发烧等症状,在机理层面上,则表现为一系列炎症因子的产

Table 1 Adipocytokines and its effects on plasma glucose homeostasis^[28]

Pro-hyperglycaemic	Anti-hyperglycaemic	Unknown or undecided
Resistin	Leptin	Angiotensinogen
Tumor necrosis factor- α (TNF- α)	Adiponectin	Acylation stimulating protein
Interleukin-6(IL-6)	Visfatin	Fasting-induced adipose factor
Monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)		Tissue factor
Retinol binding protein 4(RBP4)		Transforming growth factor- β
Plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)		Vaspin
Adipsin		

生和炎症信号通路的活化。尽管在肥胖和代谢综合征个体中没有上述的典型炎症症状,却同样伴随着脂肪组织,肝脏等组织器官炎症因子和趋化因子,如 TNF- α , IL-6, MCP-1 等的产生和 JNK, IKK- β , PKC θ 等炎症信号通路活化。鉴于此,我们通常将该类炎症称为慢性炎症(chronic inflammation)或代谢性炎症(metaflammation)^[2]。尽管肥胖个体的肝脏、骨骼肌、脂肪组织等可见代谢性炎症反应,但一般认为,这种代谢性炎症起始于脂肪组织,并且脂肪组织的炎症反应与其他因素相互作用,对整体 IR 极为关键。

4.1 脂肪组织炎症因子与炎症信号通路

现已证明,脂肪组织中的脂肪细胞和巨噬细胞等能分泌多种炎症因子和趋化因子(Table 1),并且这些脂肪细胞因子可能在血糖控制和 IR 中发挥重要作用。无论是在肥胖小鼠还是人体内,均可见骨骼肌和脂肪组织过量表达 TNF- α 。用 TNF- α 处理培养细胞或者动物注射 TNF- α 均可诱导 IR,而 TNF- α 或其受体功能缺陷则可以降低 IR。同样,IL-6 等炎症因子的实验也得到了相似的结果^[16]。

肥胖常伴随的另一个特征是脂肪组织,肝脏和骨骼肌内炎症信号通路的活化。脂肪酸、脂肪组织局部低氧、内质网应激以及某些脂肪细胞因子均可以通过活化 JNK, IKK- β , PKC θ 等起始炎症信号通路^[2,16]。正如前述,这些蛋白激酶可以使 IRS 的丝氨酸磷酸化,诱导 IR。

炎症因子的释放和炎症通路的活化还可以相互促进。一方面,炎症信号通路,如 JNK 可以通过活化转录因子 AP1 等,活化一系列炎症细胞因子的转录。另一方面,脂肪组织细胞通过自分泌或旁分泌作用释放的炎症因子也可以通过受体途径或诱导内质网应激等直接促进炎症信号通路的活化。如此反复,造成炎症信号的循环放大。

4.2 巨噬细胞渗入与脂肪组织炎症

2003年,Chen^[29]和 Ferrante^[30]领导的研究小组分别独立地发现了脂肪组织中巨噬细胞的大量渗入。在正常的脂肪组织中也存在着约 10% 的巨噬细胞,但这些巨噬细胞均以 M2 型存在,具有抗炎作用;在肥胖个体中,脂肪组织中巨噬细胞的比例上升到 40% 以上,且多以 M1 型存在。与 M2 型巨噬细胞不同, M1 型巨噬细胞能分泌多种炎症因子,具有促炎症作用^[31]。

脂肪组织中巨噬细胞的渗入可能在诱导系统炎症反应和胰岛素抵抗中发挥重要作用。采用移植手段或遗传学方法敲除骨髓细胞(myeloid, 巨噬细胞、

淋巴细胞等血细胞前体)中 IKK- β 或 JNK 可以抑制由高脂食物诱导的高血糖和系统性胰岛素抵抗,但在肝细胞中特异性沉默 IKK- β 仅能抑制肝脏中的胰岛素抵抗。由此可见巨噬细胞炎症反应在诱导系统性 IR 中的重要作用。

4.3 炎症反应与其他因素的交互作用

脂肪酸的积累、脂肪细胞因子的分泌和炎症反应是密不可分的三个方面,在肥胖个体中,这些因素相互作用,共同诱导了系统性胰岛素抵抗。

一种可能的机制是:由于高脂食物的大量摄入,在脂肪组织中脂肪细胞因脂肪酸的积累而不断膨胀,这种膨胀一方面导致脂肪细胞脂解加剧,大量 FFA 进入血液循环系统到达外周组织;另一方面,在脂肪组织内部形成机械应力并导致局部缺氧。由于过度的代谢负荷和应力缺氧环境,脂肪细胞中内质网应激等途径被活化,后者通过 JNK, IKK- β , PKC θ 通路诱导胰岛素抵抗并引起炎症反应,由于炎症细胞因子和趋化因子的表达, M1 型巨噬细胞大量渗入脂肪组织,后者大量分泌 TNF- α 等炎症因子作用于邻近的脂肪细胞和内皮细胞等,加剧炎症反应并形成恶性循环(如上文)。在肝脏和骨骼肌中,由于摄入的脂肪酸分子极大超出其处理能力,导致脂肪酸在这些组织中积累(并可能形成内部脂肪组织),后者通过多种途径诱导胰岛素抵抗(Fig.2)。并且,与脂肪组织一样,肥胖和 2 型糖尿病伴随着肝脏内枯否细胞(Kupffer cell, 巨噬细胞的一种)的渗入^[32],后者加剧诱导炎症反应和胰岛素抵抗。在骨骼肌,则可能通过脂肪组织分泌炎症因子进入循环系统而诱导炎症反应(Fig.3)。

5 小结与展望

过去十几年的研究使我们对于脂肪细胞的认知有了长足的进步,脂肪细胞不仅参与机体脂肪酸储存和能量代谢,分泌脂肪细胞因子调节胰岛素活性,它还是慢性代谢性炎症产生的关键部位,并且这些因素相互影响共同参与 IR 过程(Fig.3)。

对该过程的认识为我们寻求糖尿病等代谢综合征的治疗提供了契机。例如,阿司匹林作为一种抗炎药物,可以通过抑制 IKK 的活性来降低胰岛素抵抗。PPAR γ 高亲和性配体 TZDs 可以增强 PPAR γ 活性,抑制脂解并降低炎症反应从而降低胰岛素抵抗。在小鼠中,通过转基因等手段增强内质网伴侣蛋白表达,从而抑制内质网应激也能明显增强机体胰岛素的敏感性^[14]。尽管这些药物因影响多种代谢途径而存

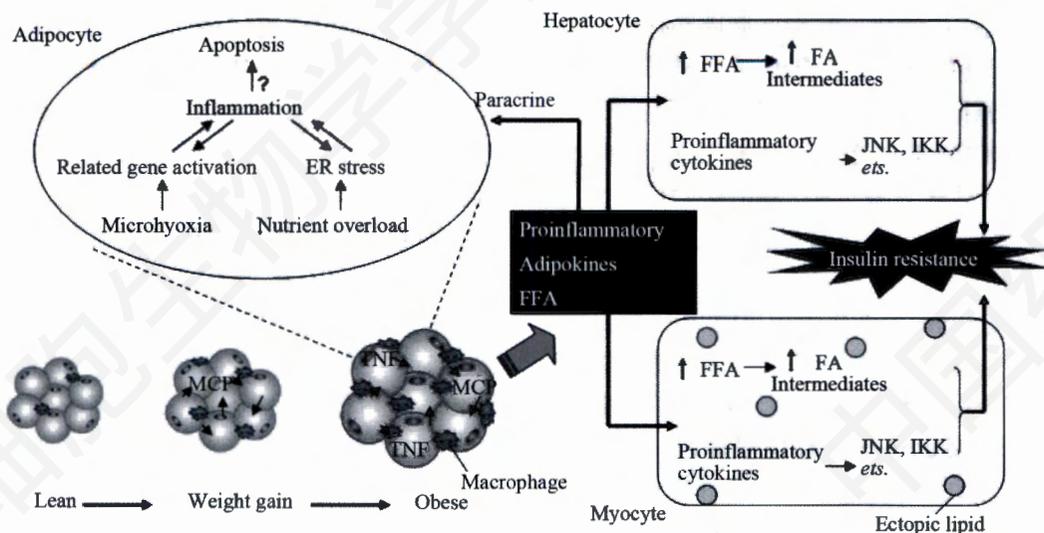


Fig.3 Adipose tissue inflammation and insulin resistance^[2,14]

在较大的副作用,但我们相信随着对脂肪细胞和 IR 的进一步研究,一定能找到预防和治疗措施来攻克这些顽疾。

参考文献(References)

- Moller DE, Kaufman KD. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med* 2005; 56: 45-62.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-7.
- Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006; 444: 847-53.
- Giorgino F, Laviola L, Eriksson JW. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from *in vivo* and *in vitro* studies. *Acta Physiol Scand* 2005; 183: 13-30.
- Marken Lichtenbelt WD, Vanhommelrig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, *et al.* Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009; 360(15): 1500-8.
- Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, *et al.* Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360(15): 1509-17.
- Francesco SC. Brown adipose tissue-when it pays to be inefficient. *N Engl J Med* 2009; 360(15): 1553-6.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
- Muoio DM, Newgard CB. Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and β -cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 193-205.
- Bergman RN, Ader M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11(9): 351-6.
- Hamilton-Wessler M, Ellmerer M, Dea MK. Insulin resistance in dogs with transendothelial transport defect. *Diabetes* 2000; 49 (Suppl. 1): A59.
- Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signaling pathways: insights into insulin action. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 85-96.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111-9.
- Santomauro AT, Boden G, Silva ME, Rocha DM, Santos RF, Ursich MJ, *et al.* Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1999; 48: 1836-41.
- Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 2008; 118(9): 2992-3002.
- Stratford S, DeWald DB, Summers SA. Ceramide dissociates 3'-phosphoinositide production from pleckstrin homology domain translocation. *Biochem J* 2001; 354(2): 359-68.
- Holland WL, Brozinick JT, Wang LP, Hawkins ED, Sargent KM, Liu Y, *et al.* Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab* 2007; 5: 167-79.
- Houmar J. Intramuscular lipid oxidation and obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294(4): R1111-6.
- Boushel R, Gnaiger E, Schjerling P, Skovbro M, Kraunsøe R, Dela F. Patients with type 2 diabetes have normal mitochondrial function in skeletal muscle. *Diabetologia* 2007; 50: 790-6.
- Bonen A, Parolin ML, Steinberg GR, Calles-Escandon J, Tandon NN, Glatz JF, *et al.* Triacylglycerol accumulation in human obesity and type 2 diabetes is associated with increased rates of skeletal muscle fatty acid transport and increased sarcolemmal FAT/CD36. *FASEB J* 2004; 18(20): 1144-6.
- Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 2006; 440: 944-8.
- Cao H, Gerhold K, Mayers JR, Wiest MM, Watkins SM,

- Hotamisligil GS. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell* 2008; 134(6): 933-44.
- 24 Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol* 2007; 2: 31-56.
- 25 Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, *et al.* Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277: 25863-6.
- 26 Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, *et al.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-6.
- 27 Stepan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 1569-75.
- 28 Ahima RS, Qi Y, Singhal NS, Jackson MB, Scherer PE. Brain adipocytokine action and metabolic regulation. *Diabetes* 2006; 55: S145-54.
- 29 Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, *et al.* Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1821-30.
- 30 Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1785-8.
- 31 Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004; 25(12): 677-86.
- 32 Leclercq IA, Da Silva Morais A, Schroyen B, Van Hul N, Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences. *J Hepatol* 2007; 47(1): 142-56.

Adipose Tissue and Insulin Resistance

Hong-Bo Zhang, Qi-Qi Wan, Hua Liang, Feng Chen, Qin Wang*

(School of Life Science and Biotechnology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China)

Abstract Adipose tissue can be divided into white adipose tissue and brown adipose tissue which, for a long time, has been considered only for body energy storage and non-shivering thermogenesis. However, during recent years, after the discovery of leptin, a lot of Adipose tissue's new functions have been revealed. Apart from storing and releasing free fatty acid to get involved in energy metabolism, it also secretes a variety of adipocytokines to regulate peripheral tissue insulin sensitivity. More importantly, adipose tissue is closely related to chronic-metabolic-inflammation which directly leads to insulin resistance. This review provides an overview of connection between adipose tissue and insulin resistance from the aspects of free fatty acid, adipocytokines and inflammation.

Key words adipose tissue; adipocytokine; inflammation; insulin resistance

Received: September 17, 2009 Accepted: May 31, 2010

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30770837)

*Corresponding author. Tel: 86-21-34204843, Fax: 86-21-34205709, E-mail: qwangsm@sjtu.edu.cn