

内质网应激在胰岛素抵抗中的作用

何人可 胡越皓 张嘉平 樊秋菊* 蔡 蓉*

(上海交通大学医学院, 生物化学与分子细胞生物学系, 上海 200025)

摘要 2型糖尿病正成为日益突出的世界性健康问题。胰岛素抵抗在2型糖尿病的发病中起到了重要的促进作用。近年来, 很多研究发现, 内质网应激与胰岛素抵抗具有密切的联系。内质网应激不仅是胰岛素信号通路的直接负调节因素, 还可通过多种方式作用于不同靶组织促进胰岛素抵抗。该文就内质网应激与胰岛素抵抗在2型糖尿病发病中的作用机制及可能的靶向治疗策略作一综述。

关键词 内质网应激; 胰岛素抵抗; 未折叠蛋白质反应; 靶向治疗

The Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Insulin Resistance

He Renke, Hu Yuehao, Zhang Jiaping, Fan Qiuju*, Cai Rong*

(Department of Biochemistry & Molecular Cell Biology, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is increasingly becoming a prominent global health problem. Insulin resistance (IR) plays an important role in promoting the development of T2DM. In recent years, a bunch of studies find that the endoplasmic reticulum stress (ER stress) and IR are inseparable. ER stress acts not only as the direct negative regulatory factor in the insulin signaling pathway, but also targets different tissues in various ways to enhance systemic insulin resistance. In this review, we will give a brief review about the molecular mechanism of ER stress and IR in the occurrence and development of T2DM, as well as the possible targeted therapeutic strategy toward it.

Keywords endoplasmic reticulum stress; insulin resistance; unfolded protein reaction; targeted therapy

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ER stress)是指内质网功能的内稳态失衡时, 出现错误折叠与未折叠蛋白质在腔内聚集的状态。ER stress的生理和病理引发因素, 包括细胞内蛋白质合成过快、代谢紊乱、炎症反应、钙离子稳态失调等。为了改善ER stress的状况, 内质网会激活一系列信号通路来帮助细胞恢复, 包括增强蛋白质折叠能力、停滞大多数蛋白质的翻译、加速蛋白质的降解等, 被称为未折叠蛋白质反应(unfolded protein response,

UPR)。自2004年Hotamisligil实验室发现UPR标记物在肥胖小鼠的肝脏及脂肪组织中高表达后^[1], 关于ER stress与代谢类疾病发生发展的关系成为近年来的研究热点。越来越多的研究发现, ER stress与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)具有密切的联系。2型糖尿病的普遍特征是胰岛素靶作用的减弱, 导致机体物质代谢和生长紊乱。通过理解ER stress的起因及在IR发生与2型糖尿病中的作用, 可有助于为这类疾病的治疗提供新的药物作用靶点。本文就ER

收稿日期: 2015-10-01 接受日期: 2015-11-10

上海交通大学医学院临床医学八年制RBL项目和国家自然科学基金(批准号: 81572691)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-63846590-778026, E-mail: fanqiuju93@shsmu.edu.cn; rongcai@shsmu.edu.cn

Received: October 1, 2015 Accepted: November 10, 2015

This work was supported by the Shanghai Jiaotong University School of Medicine Eight-Year Clinical Medicine RBL Program and the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81572691)

*Corresponding authors. Tel: +86-21-63846590-778026, E-mail: fanqiuju93@shsmu.edu.cn; rongcai@shsmu.edu.cn

网络出版时间: 2016-01-08 17:01:52

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20160108.1701.014.html>

stress与IR在2型糖尿病发病中的机制及可能的靶向治疗策略作一综述。

1 内质网应激反应

内质网是细胞内重要的膜管道系统,其重要功能之一是确保其加工的膜蛋白和分泌性蛋白能够正确折叠成具有生理功能的空间结构。当内质网中未折叠或错误折叠蛋白质增加时,这些蛋白质就会进入胞质被泛素化并通过内质网相关降解途径(ER-associated degradation, ERAD)降解^[2]。当内质网的折叠能力不足以处理过量的未折叠与错误折叠蛋白质时,内质网的稳态就会被破坏,继而引起ER stress。在真核生物中,UPR主要由三种跨膜蛋白质介导,分别是山梨醇要求激酶1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、RNA依赖的蛋白激酶样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)与活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6),形成三条重要的支路^[3]。正常生理状态下,三个蛋白质均与腔内免疫球蛋白结合蛋白质(immunoglobulin binding protein, Bip)相结合,处于未激活状态。当应激发生时,Bip解离并作为内质网分子伴侣蛋白质,帮助内质网腔内未折叠或错误折叠蛋白质的折叠。而IRE1、PERK和ATF6在脱离Bip后被激活,参与UPR的信号转导。

ER stress可诱导内质网应激蛋白质[如葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)等]以及与蛋白质加工和Ca²⁺平衡相关的酶(如内质网Ca²⁺-ATP酶等)的表达。蛋白质均可促进错误折叠与未折叠蛋白质恢复正常构象、维持内质网和胞质Ca²⁺平衡,并维持内质网内Ca²⁺依赖性蛋白质修饰反应、对抗氧化应激等,有助于减轻ER stress、保护细胞。此外,ER stress具有激活NF- κ B的效应,而NF- κ B具有抑制凋亡、抵抗病毒侵袭的作用。

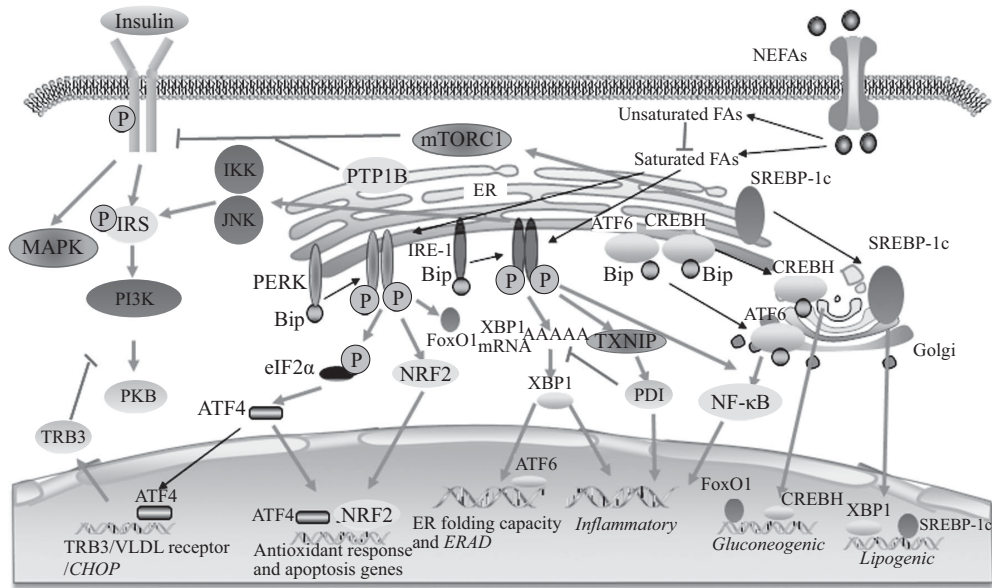
UPR是细胞稳态重新建立的一种急性反应机制,其主要效应是抑制蛋白质的翻译,可通过PERK-eIF2 α (PERK-eukaryotic initiation factor 2 α)实现,抑制核内翻译起始复合物中的GDP与GTP的交换,从而减轻内质网内蛋白质加工机制的负担^[3]。一旦短期内细胞稳态无法恢复,使得UPR长期慢性存在,可以通过多种途径引起细胞凋亡,造成不可逆的损伤,同时可引起多种疾病,如肥胖、2型糖尿病、动脉粥样硬化、神经退行性疾病等^[4]。

2 内质网应激与胰岛素抵抗

胰岛素通过结合受体引发级联信号转导,促进靶细胞(包括脂肪、骨骼肌等)摄取葡萄糖,加速其在细胞中的氧化利用;促进肝糖原合成、抑制糖原分解,并抑制肝糖异生来降低血糖。信号主要通过两条途径转导,一是经胰岛素受体底物(insulin receptor substrates, IRS)和磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)的信号通路,激活蛋白激酶B(protein kinase B, PKB),调节三大物质代谢;二是经促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)调节细胞增殖和生长(图1)。

IR在2型糖尿病中主要发生在受体和受体后水平。在脂肪组织中,IR促进脂解并加速大量游离脂肪酸的释放;在肝中,胰岛素作用降低可导致糖原分解以及糖异生增强;在肌肉组织中,葡萄糖的摄取利用受到抑制。此外,脂质代谢的异常及炎症因子的激活在IR发展中起到了重要作用^[5]。最近,ER stress被发现在机体各个组织的IR中发挥重要作用,其病理作用与不同组织细胞的类型与活化相关信号通路的炎症因子类型有关^[6]。

同时,代谢产物的刺激可诱导相关组织发生ER stress,引起恶性循环,高糖和脂毒性是诱导脂肪、肝、骨骼肌和胰腺 β 细胞发生ER stress的最重要因素。脂肪细胞中脂质的大量储积、脂肪因子的合成、游离脂肪酸的释放等都可以作为ER stress的应急信号。将人体脂肪细胞暴露于脂多糖与高血糖下,能增强ATF6依赖与IRE1依赖的分子伴侣的表达。将肝细胞暴露于高血糖、棕榈酸盐处理下,能够激活固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c),促进脂质新生与胞内脂质堆积,引起肝脏损害,这些均通过PERK-eIF2 α 通路进行调节。在糖尿病小鼠的肝中,脂质合成活动的增加可同时促进棕榈酸酯和神经酰胺等其他脂质的累积,加重ER stress程度。人肌原细胞C2C12或L6直接暴露在棕榈酸中即可诱导其产生ER stress。与之类似,高脂饮食的啮齿类动物或遗传性糖尿病动物模型也会出现骨骼肌的ER stress现象。在胰腺 β 细胞中,错误折叠的胰岛素原和人胰岛淀粉样多肽(human islet amyloid polypeptide, hIAPP)的毒性聚集物胰岛淀粉样蛋白也能够诱导内质网应激^[7]。



NRF2: 核因子E2相关因子2。

NRF2: nuclear factor erythroid 2 related factor 2.

图1 各组织细胞内内质网应激与胰岛素抵抗之间的分子生物学关系

Fig.1 The molecular biological relationship between ERS and IR in different tissue cells

3 ER stress与不同组织细胞IR之间的联系

3.1 脂肪组织

脂肪组织由大量脂肪细胞与其间的结缔组织聚集形成,是一个能量储存的器官,也是一个具有内分泌功能的器官。脂肪细胞对胰岛素敏感,可合成肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、脂联蛋白(adiponectin)、瘦蛋白(leptin)等^[8]调控因子。此外,脂肪细胞的内质网也是合成甘油三酯、固醇类物质的场所。因此,肥胖状态下,成熟脂肪细胞的内质网会产生代偿性扩张、功能加强、满足机体脂质与蛋白质合成的需求。脂肪细胞中的脂质大量储积、脂肪因子的合成、游离脂肪酸的释放等都可以作为ER stress的应急信号。动物实验发现,16周高脂饮食的小鼠与正常饮食小鼠相比,其脂肪组织中的PERK磷酸化与c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)活性均明显增加^[9]。同时,暴露于高脂高糖饮食的人脂肪组织中的IRE1 α 、ATF-6与XBP-1的活性也明显增加^[10]。IRE1 α 活化可以激活JNK,后者可以直接磷酸化IRS1的丝氨酸残基,阻断胰岛素信号通路,促进IR。另一个联系脂肪组织ER stress与IR的关键分子是硫氧还原蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)。TXNIP参与了脂肪形成与IR的调节,抑制脂肪组织对葡萄糖的摄取^[11],通过激活蛋白质二硫键异构酶(protein

disulfide isomerase, PDI), 负反馈调控UPR,降低X盒连接蛋白1(X-box binding protein 1s, XBP1s)剪切片段的水平。

肥胖状态下,脂肪组织是炎症发生与炎症因子产生的重要部位。体内实验证明,ER stress在高脂饮食(high fat diet, HFD)诱导的炎症反应中发挥重要作用。脂肪组织释放的非酯化脂肪酸(non-esterified fatty acid, NEFAs)可触发ER stress^[12]。NEFAs通过PERK介导的机制,引起TNF- α 、IL-6(interleukin-6)等细胞因子的释放,加速IR进程。同时,激活的PERK还能调节脂肪组织对胰岛素的反应性。PERK可促进甘油二酯在脂质激酶的作用下形成磷脂酸,后者有拮抗胰岛素的作用^[13]。UPR也可激活IRE1 α 与ATF-6介导的NF- κ B炎症通路,诱导炎症基因的表达,导致IR^[14](图2)。

3.2 肝

在肝中,ER stress可通过IRE1的激活直接干预胰岛素信号通路的转导,而IRE1 α 在应激状态下的磷酸化可以活化JNK与IKK(I kappa B kinase),上述两者均可通过选择性磷酸化IRS1的丝氨酸残基,降低胰岛素通路的信号转导效率。ER stress还可通过钙/钙调蛋白依赖蛋白激酶II(Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII)激活JNK活性。此外,由ER stress诱导的蛋白果蝇相关蛋白3(tribbles

homolog 3, TRB3)同样能够阻碍胰岛素信号转导。TRB3在糖尿病小鼠与肥胖的IR病人肝中均表达上调,并且与IR标记物强烈相关^[15]。

ER stress可通过调节肝糖异生来间接加重肝细胞IR的状态。但ER stress对糖异生的调节是双面的,取决于UPR的哪一支被激活。其通过肝特异性的ATF6同源体cAMP反应元件结合蛋白H(cAMP-response element-binding protein protein H, CREBH),上调糖异生基因的表达,如磷酸烯醇丙酮酸羧激酶基因(phosphoenolpyruvate carboxykinase, *PEPCK*)和葡萄糖6磷酸酶基因(glucose-6-phosphatase, *G6Pase*)等^[16]。另一方面, XBP1s通过靶向FoxO1(forkhead box O1)的蛋白酶体降解作用,抑制PEPCK与G6Pase的表达,从而抑制糖异生^[17]。此外, ER stress还可通过解除STAT3依赖的肝糖异生酶表达的抑制作用,激活糖异生^[18]。而ER stress对于PKB的抑制,则可解除胰岛素通路中PKB对FoxO1的抑制,与PERK协同激活FoxO1,上调PEPCK与G6Pase的表达^[19]。

此外, ER stress还可促进脂肪的生成。胰岛素信号通路与ER stress均可作用于雷帕霉素复合体1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1),激活上游转录因子SREBP-1c,促进脂质生成,这可解释为何在IR状态下,细胞脂质生成依然活跃^[20]。与其他ER stress相关跨膜蛋白一样, SREBP-1c与内质网腔内Bip相结合,并与ATF6类似,与Bip解离后定位于高尔基体并裂解,继而作为转录因子促进脂质生成相关基因的表达。此外, XBP1s可通过对SREBP/SCAP复合体(sterol regulatory element binding protein/srebp cleavage activating protein)中的insig1(insulin-induced gene 1)蛋白质的降解,促进SREBP-1c的活化。XBP1s与SREBP-1c一样,能直接作为转录因子,调节脂质生成基因的表达。

ER stress引起的肝脂肪堆积,对于肝IR的发生起着重要作用。胞内脂质新生会产生大量的甘油二酯与神经酰胺,对肝细胞具有毒性,是ER stress导致IR的重要原因^[21]。将肝细胞暴露于高血糖、棕榈酸盐处理下,能够诱导ER stress、激活SREBP-1c、促进脂质新生与胞内脂质堆积,从而引起肝损害。这些均通过PERK-eIF2 α 通路进行调节,并且该通路还通过增加肝极低密度脂蛋白受体(very low density lipoprotein receptor, VLDL),促进脂蛋白转运入肝,进一步引起脂质堆积。同时,通过PERK支路, ER

stress减少VLDL中主要载脂蛋白ApoB100的合成并且增加其降解,导致肝细胞内脂质无法运出而堆积。在肝细胞内堆积的脂质反过来加重ER stress,形成一个恶性循环。这样长期慢性ER stress的形成,促进肝脂质合成、增加脂质转入与减少运出的方式,导致肝脂肪变与IR的持续恶化^[22](图2)。

3.3 骨骼肌

骨骼肌在全身营养平衡中起主要作用。葡萄糖通过细胞膜上葡萄糖转运体的运输,进入肌肉细胞后被加以利用,该过程依赖胰岛素的调控。2型糖尿病中的IR与骨骼肌关系密切。脂肪酸异位堆积(脂毒性)是骨骼肌出现IR的主要原因。在脂质衍生物中,神经酰胺是肌肉细胞中胰岛素信号传导最有力的抑制剂。在发生IR的啮齿类动物骨骼肌和肥胖患者的肌肉中,均可观察到神经酰胺堆积^[23]。神经酰胺可降低PKB的活性,阻断肌肉细胞内的胰岛素信号转导^[24]。许多研究发现, ER stress在棕榈酸诱导肌肉细胞发生IR中发挥作用。人肌原细胞C2C12肌管或L6肌管^[25],直接暴露在棕榈酸中即可诱导其产生ER stress。与之类似,高脂饮食的啮齿类动物、遗传性糖尿病动物模型也出现骨骼肌的ER stress现象。而与油酸共同喂养,能阻止棕榈酸诱导的炎症、ER stress和IR,其保护作用的分子机制可能是由于AMP依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的活化^[26]。

衣霉素等化学物质可诱导C2C12或L6肌原细胞发生ER stress,经IRE-1/JNK通路,通过IRS蛋白质的磷酸化降低胰岛素信号,增强ER stress诱导的IR^[27]。最近,衣霉素导致肌肉细胞ER stress的机制被发现。Hwang等^[27]证实, mTORC1/S6激酶1(ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1)通路活化与肌肉发生ER stress有关,并证实衣霉素诱导的ER stress可通过用mTORC1抑制剂雷帕霉素对细胞预处理来阻止。在S6K1缺乏细胞中,衣霉素也能通过非S6K1依赖性机制诱导肌肉细胞的ER stress。ER stress发生后降低胰岛素敏感性的机制,涉及TRB3和蛋白酪氨酸激酶1B(protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)的作用。衣霉素可增加TRB3(ribbltes 3)的表达,阻碍肌原细胞和小鼠骨骼肌中的葡萄糖摄取,而在抑制TRB3表达的细胞和TRB3缺乏小鼠的肌肉中则没有这些改变^[28]。PTP1B是蛋白质酪氨酸磷酸酶家族中的一员,对胰岛素信号转导进行负调节。Panzhinskiy等^[29]发现,

高脂膳食能诱导骨骼肌中PTP1B蛋白质水平的增加。在PTP1B缺乏小鼠体内, 衣霉素诱导的eIF2 α 、JNK磷酸化明显减弱(图2)。

3.4 胰腺

胰岛 β 细胞的功能障碍是造成2型糖尿病的重要原因, 内质网应激在其中起到了重要作用。INS-1胰岛素瘤细胞内的*ATF6 β* 敲除实验表明, 该转录因子可维持遭受慢性ER stress的 β 细胞存活。ER聚集的错误折叠的蛋白质(如胰岛素原)由PERK介导的eIF2 α 磷酸化以及随后由*ATF4*与*CHOP*凋亡基因的转录诱导, 从而导致 β 细胞凋亡。4-苯基丁酸(4-phenylbutyric acid, PBA)可在一定程度上防止肥胖者产生脂质诱导的 β 细胞功能障碍, 证明ER stress在 β 细胞凋亡和衰竭中的作用^[30]。虽然其机制未完全阐明, 其可能性在于4-苯基丁酸作为分子伴侣, 可协助蛋白质折叠和运输, 防止蛋白质聚集。

有很多ER stress的可能诱因与2型糖尿病的 β 细胞功能障碍相关, 包括脂毒性、糖毒性和胰岛素淀粉样蛋白沉积等。饱和脂肪酸具有细胞毒性, 而不饱和脂肪酸通过抑制ER stress防止 β 细胞凋亡。油酸脂质代谢的刺激可减弱ER stress, 从而抵御棕榈酸诱导的脂毒性^[31-32]。错误折叠的hIAPP聚集形成毒性蛋白的合成聚集体, 称为胰岛淀粉样蛋白, 存在于90%的2型糖尿病患者体内, 激活UPR通路并与 β 细胞功能障碍相关。

ER stress也与 β 细胞炎症相关。IL-23、IL-24和

IL-33等炎症因子, 可激活转录因子STATs及NF- κ B, 诱导 β 细胞氧化和ER stress。而IL-22通过抑制 β 细胞内活性氧和亚硝酸盐的产生和聚集, 防止细胞因子或糖脂毒性诱导的ER stress。从机制上说, IL-22可下调促氧化基因, 同时上调抗氧化基因的表达。中和 β 细胞内的IL-23和IL-24, 可部分改善ER stress和葡萄糖不耐受; 而使用IL-22可抑制ER stress和炎症反应, 改善胰岛素的分泌和恢复胰岛素敏感性^[33](图2)。

4 靶向ER stress以改善IR及2型糖尿病的治疗策略

近年来, 通过靶向ER stress的药理学途径来治疗2型糖尿病的策略被多次提及^[34]。对ER stress中分子伴侣的治疗性使用, 是最早研究的靶向ER stress的策略。在小鼠模型中, 通过应用4-苯基丁酸与牛磺酸共轭的熊去氧胆酸(tauro ursodesoxy cholic acid, TUDCA), 可减轻慢性ER stress的程度, 提高机体胰岛素敏感性、调节高血糖及减轻肝脂肪变^[35]。在人体内, PBA可以预防脂质诱导的IR发生, 并调节胰岛 β 细胞的功能, 而TUDCA在IR病人中使用, 可改善肌肉和肝对胰岛素的敏感性, 提示抑制ER stress药物的使用, 是一种可行的提高胰岛素敏感性的治疗策略^[28]。

AMPK有望成为在代谢疾病中减轻ER stress、改善IR的一个潜在靶点。在肝中, AMPK通过抑制mTORC1的活性和UPR信号的转导, 防止HFD诱导

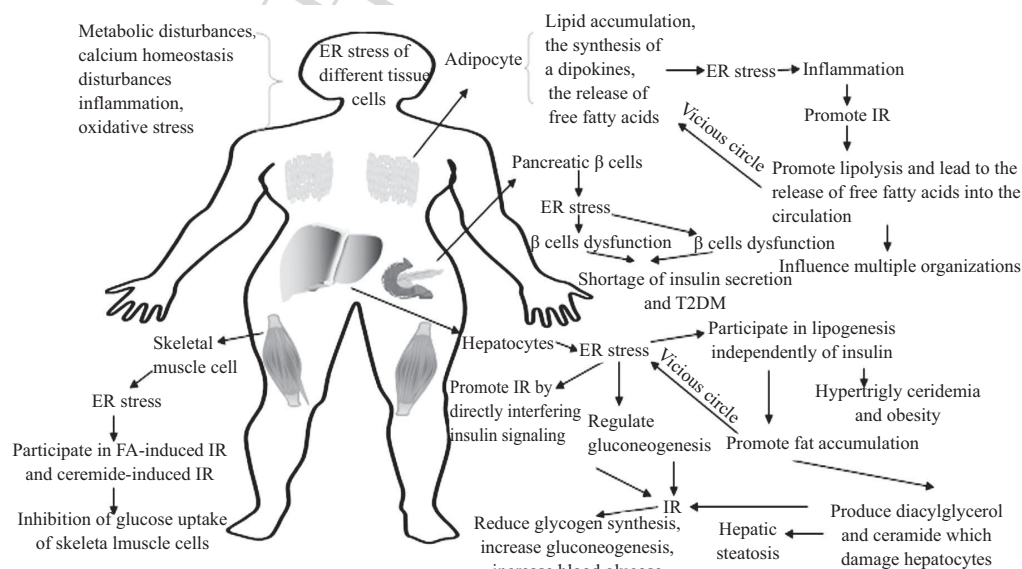


图2 各组织内质网应激促进胰岛素抵抗及2型糖尿病发生发展的代谢相关作用

Fig.2 The metabolic mechanism of ER stress to promote IR and T2DM development in different tissues

的脂质堆积与IR。如二甲双胍作为一种经典的抗糖尿病药物,其作用的分子靶点目前虽然并不完全清楚,但其作用之一就是能够增加AMPK的活性,起到抗炎与抗糖尿病的作用^[36]。还有研究发现,p38 MARK能与XBP1s相互作用,通过对XBP1s的磷酸化,促使其核内移位并激活,缓解ER stress,改善葡萄糖不耐受和IR的状况,使血糖回归正常水平。因此,活化p38 MARK也是一个值得尝试的靶点。

在ER stress时,内质网稳态破坏,引起肌浆网钙泵(sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, SERCA)的抑制,导致钙离子释放,引起线粒体损伤,继而激活细胞凋亡途径。SERCA的过表达能减轻ER stress及降低血糖水平,提高糖尿病小鼠的糖耐受水平与胰岛素敏感性。另外,钙离子通道阻断剂可抑制内质网钙离子的流出,并诱导分子伴侣蛋白的产生。因此,钙稳态的调节与ER stress关系密切,可成为代谢性疾病中针对ER stress的一个有效作用靶点^[37]。

5 总结

近年来的研究证实了ER stress在IR及2型糖尿病中的重要作用。ER stress在胰岛素信号通路的调节中兼具生理与病理性功能,提示靶向ER stress的方案可能成为治疗2型糖尿病的可行措施。ER stress导致IR的机制复杂,需要更为深入地探讨ER stress与IR之间的关系,并进一步探讨ER stress与炎症以及代谢类疾病发生、发展之间的关系,从而为针对2型糖尿病新药物的开发提供理论基础。

参考文献 (References)

- Ozcan U, Qiong C, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, *et al.* Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004; 306(6): 457-62.
- Ruggiano A, Foresti O, Carvalho P. Quality control: ER-associated degradation: Protein quality control and beyond. *J Cell Biol* 2014; 204(6): 869-79.
- Water P, Ron D. The unfolded protein response: From stress pathway to homeostatic regulation. *Science* 2011; 334(6): 1081-6.
- Hetz C. The unfolded protein response: Controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13(2): 89-102.
- Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 2010; 140(6): 900-17.
- Flamment M, Hajduch E, Ferre P, Foulle F. New insights into ER stress-induced insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23(8): 381-90.
- Salvado L, Palomer X, Barroso E, Vazquez-Carrera M. Targeting endoplasmic reticulum stress in insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26(8): 438-48.
- Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006; 444(7121): 847-53.
- 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(16): 457-72.
- Boden G, Duan X, Homko C, Molina EJ, Song W, Perez O, *et al.* Increase in endoplasmic reticulum stress-related proteins and genes in adipose tissue of obese, insulin-resistant individuals. *Diabetes* 2008; 57(9): 2438-44.
- Chutkow WA, Birkenfeld AL, Brown DJ, Lee HY, Frederick DW, Yoshioka J, *et al.* Deletion of the alpha-arrestin protein txn1p in mice promotes adiposity and adipogenesis while preserving insulin sensitivity. *Diabetes* 2010; 59: 1424-34.
- Kawasaki N, Asada R, Saito A, Kanemoto S, Imaizumi K. Obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes chronic inflammation in adipose tissue. *Sci Rep* 2012; 2: 799.
- Bobrovnikova-Marjon E, Pytel D, Riese MJ, Vaites LP, Singh N, Koretzky GA, *et al.* PERK utilizes intrinsic lipid kinase activity to generate phosphatidic acid, mediate Akt activation, and promote adipocyte differentiation. *Mol Cell Biol* 2012; 32(12): 2268-78.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte biology. adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res* 2007; 48(9): 1905-14.
- Oberkofler H, Pfeifenberger A, Soyal S, Felder T, Hahne P, Miller K, *et al.* Aberrant hepatic TRIB3 gene expression in insulin-resistant obese humans. *Diabetologia* 2010; 53(9): 1971-5.
- Lee MW, Chanda D, Yang J, Oh H, Kim SS, Yoon YS, *et al.* Regulation of hepatic gluconeogenesis by an ER-bound transcription factor, CREBH. *Cell Metab* 2010; 11(4): 331-9.
- Zhou Y, Lee J, Reno CM, Sun C, Park SW, Chung J, *et al.* Regulation of glucose homeostasis through a XBP-1-FoxO1 interaction. *Nat Med* 2011; 17(3): 356-65.
- Kimura K, Yamada T, Matsumoto M, Kido Y, Hosooka T, Asahara S, *et al.* Endoplasmic reticulum stress inhibits STAT3-Dependent suppression of hepatic gluconeogenesis via dephosphorylation and deacetylation. *Diabetes* 2012; 61(13): 61-73.
- Zhang W, Hietakangas V, Wee S, Lim SC, Gunaratne J, Cohen SM. ER stress potentiates insulin resistance through PERK-mediated FOXO phosphorylation. *Genes Dev* 2013; 27(4): 441-9.
- Appenzeller-Herzog C, Hall MN. Bidirectional crosstalk between endoplasmic reticulum stress and mTOR signaling. *Trends Cell Biol* 2012; 22(5): 274-82.
- Chan SM, Sun RQ, Zeng XY, Choong ZH, Wang H, Watt MJ, *et al.* Activation of PPARα ameliorates hepatic insulin resistance and steatosis in high fructose-fed mice despite increased endoplasmic reticulum stress. *Diabetes* 2013; 62(11): 2095-105.
- Kammoun HL, Chabanon H, Hainault I, Luquet S, Magnan C, Koike T, *et al.* GRP78 expression inhibits insulin and ER stress-induced SREBP-1c activation and reduces hepatic steatosis in mice. *J Clin Invest* 2009; 119(15): 1201-15.
- Amati F, Dube JJ, Alvarez-Carnero E, Edreira MM,

- Chomentowski P, Coen PM, *et al.* Skeletal muscle triglycerides, diacylglycerols, and ceramides in insulin resistance: Another paradox in endurance-trained athletes? *Diabetes* 2011; 60(10): 2588-97.
- 24 Lipina C, Hundal HS. Sphingolipids: Agents provocateurs in the pathogenesis of insulin resistance. *Diabetologia* 2011; 54(12): 1596-607.
- 25 Hage Hassan R, Hainault I, Vilquin JT, Samama C, Lasnier F, Ferre P, *et al.* Endoplasmic reticulum stress does not mediate palmitate-induced insulin resistance in mouse and human muscle cells. *Diabetologia* 2012; 55(1): 204-14.
- 26 Salvado L, Coll T, Gomez-Foix AM, Salmeron E, Barroso E, Palomer X, *et al.* Oleate prevents saturated-fatty-acid-induced ER stress, inflammation and insulin resistance in skeletal muscle cells through an AMPK-dependent mechanism. *Diabetologia* 2013; 56(6): 1372-82.
- 27 Hwang SL, Li X, Lee JY, Chang HW. Improved insulin sensitivity by rapamycin is associated with reduction of mTOR and S6K1 activities in L6 myotubes. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 418(2): 402-7.
- 28 Kars M, Yang L, Gregor MF, Mohammed BS, Pietka TA, Finck BN, *et al.* Tauroursodeoxycholic acid may improve liver and muscle but not adipose tissue insulin sensitivity in obese men and women. *Diabetes* 2010; 59(8): 1899-905.
- 29 Panzhinskiy E, Hua Y, Culver B, Ren J, Nair S. Endoplasmic reticulum stress upregulates protein tyrosine phosphatase 1B and impairs glucose uptake in cultured myotubes. *Diabetologia* 2013; 56(3): 598-607.
- 30 Xiao C, Giacca A, Lewis GF. Sodium phenylbutyrate, a drug with known capacity to reduce endoplasmic reticulum stress, partially alleviates lipid-induced insulin resistance and beta-cell dysfunction in humans. *Diabetes* 2011; 60(3): 918-24.
- 31 Thorn K, Bergsten P. Fatty acid-induced oxidation and triglyceride formation is higher in insulin-producing MIN6 cells exposed to oleate compared to palmitate. *J Cell Biochem* 2010; 111(2): 497-507.
- 32 Choi SE, Jung IR, Lee YJ, Lee SJ, Lee JH, Kim Y, *et al.* Stimulation of lipogenesis as well as fatty acid oxidation protects against palmitate-induced INS-1 beta-cell death. *Endocrinology* 2011; 152(3): 816-27.
- 33 Hasnain SZ, Borg DJ, Harcourt BE, Tong H, Sheng YH, Ng CP, *et al.* Glycemic control in diabetes is restored by therapeutic manipulation of cytokines that regulate beta cell stress. *Nat Med* 2014; 20(12): 1417-26.
- 34 Park SW, Ozcan U. Potential for therapeutic manipulation of the UPR in disease. *Semin Immunopathol* 2013; 35(3): 351-73.
- 35 Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vaillancourt E, Smith RO, *et al.* Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006; 313(5): 1137-41.
- 36 Li H, Min Q, Ouyang C, Lee J, He C, Zou MH, *et al.* AMPK activation prevents excess nutrient-induced hepatic lipid accumulation by inhibiting mTORC1 signaling and endoplasmic reticulum stress response. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842(9): 1844-54.
- 37 Lee J, Sun C, Zhou Y, Lee J, Gokalp D, Herrema H, *et al.* p38 MAPK-mediated regulation of Xbp1s is crucial for glucose homeostasis. *Nat Med* 2011; 17(10): 1251-60.