

Danuta Rosołowska-Huszcz

Katedra Dietetyki Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Działanie kwasów tłuszczowych za pośrednictwem receptorów błonowych a znaczenie tłuszczu w profilaktyce dietetycznej cukrzycy typu 2

Fatty acid activated membrane receptor function and fat in the nutritional prevention of diabetes type 2

STRESZCZENIE

Od dawna są znane mechanizmy wewnątrzkomórkowego wpływu kwasów tłuszczowych na wydzielanie insuliny i jej działanie w tkankach docelowych. Od kilku lat natomiast poznaje się efekty wywierane przez kwasy tłuszczowe za pośrednictwem receptorów błonowych. Wykorzystywane przez kwasy tłuszczowe receptory błonowe to głównie zaangażowane w reakcje odporności nieswoistej receptory Toll-like (TLR) i receptory sprzężone z białkiem G (GPRs). Konsekwencjami aktywacji TLRs przez kwasy nasycone są uaktywnienie NF κ B i indukcja ekspresji prozapalnych cytokin. Usunięcie genu TLR2 lub TLR4 chroni przed efektami wysokotłuszczowej diety — powstawaniem insulinooporności i dysfunkcji komórek beta w trzustce. Białka GPRs pośredniczą w insulinotropowym działaniu kwasów tłuszczowych wywieranym albo bezpośrednio na komórki beta trzustki (GPR-40), albo za pośrednictwem stymulacji wydzielania GLP-1 i GIP przez komórki enteroendokrynne (GPR-120). Stymulujący wpływ na wydziela-

nie za pośrednictwem GPR-120 cholecystokiny, GLP-1 i GIP wykazano dla kwasów jednonienasyconych i wielonienasyconych omega 3. Kwasy tłuszczowe omega 3, wiążąc się w tkance tłuszczowej z GPR-120, hamują przeniesienie sygnału cytokin prozapalnych oraz ich syntezę. Kwasy tłuszczowe krótkołańcuchowe za pośrednictwem GPR-43 stymulują wydzielanie leptyny, a wiążąc się z GPR-42 i -43 — wydzielanie PYY i serotoniny przez komórki enteroendokrynne. Prowadzi się intensywne badania w celu znalezienia sztucznych ligandów GPR i ich farmakologicznego wykorzystania w terapii cukrzycy typu 2. Dokładne scharakteryzowanie wpływu kwasów tłuszczowych diety na aktywację GPR może pozwolić na wprowadzenie odpowiednich zmian w profilaktyce i terapii żywieniowej cukrzycy typu 2. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 2: 42–51)

Słowa kluczowe: GPR-40, GPR-120, receptory Toll-like, kwasy tłuszczowe, cukrzyca, tłuszcz w diecie

ABSTRACT

The mechanisms of intracellular free fatty acid (FFA) effects on insulin secretion and signaling are known for many years, however, their effects exerted by extracellular route, via membrane receptors, have been recognized only recently. There are two main groups of membrane receptors activated by FFA: Toll like receptors (TLRs) engaged in nonspecific immu-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. Danuta Rosołowska-Huszcz
Katedra Dietetyki, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka
i Konsumpcji, SGGW
ul. Nowoursynowska 159c, 02-767 Warszawa
tel.: (22) 593 70 30, (22) 593 70 34
faks: (22) 593 70 31
e-mail: danuta_rosolowska_huszcz@sggw.pl
Diabetologia Praktyczna 2011, tom 12, 2: 42–51
Copyright © 2011 Via Medica
Nadesłano: 05.04.2011 Przyjęto do druku: 20.04.2011

nity, activated by bacterial and viral antigens and G-protein coupled receptors (GPRs). Activation of TLR2 and 4 by saturated acids leads to activation of NF κ B and induction of proinflammatory cytokines. Knock-out of TLR2 or TLR4 protects from the effects of high fat diet — insulin resistance and beta-cell dysfunction. GPRs mediate insulinotropic effects of FFA exerted either directly on pancreatic beta cells (GPR-40) or indirectly, in enteroendocrine cells, by stimulation of GLP-1 and GIP release (GPR-120). The effects of cholecystokinin, GLP-1 and GIP secretion through GPR-120 activation were shown for monounsaturated and polyunsaturated omega 3 fatty acids. In adipose tissue omega 3 fatty acids counteract the proinflammatory cytokine signaling and their synthesis. Short chain fatty acids utilize adipose GPR-43 for stimulation of leptin secretion and GPR-42 and 43 for stimulation of PYY and serotonin secretion by enteroendocrine cells. The intensive research of GPR ligands pharmacologically efficient in diabetes type 2 therapy are currently conducted. Comprehensive characterization of the effects of dietary fatty acids on GPR activation could enable the optimization of nutritional prevention and management of diabetes type 2. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 2: 42–51)

Key words: GPR-40, GPR-120, Toll-like receptors, fatty acids, diabetes, dietary fat

Mechanizmy wpływu kwasów tłuszczowych na wydzielanie insuliny

Kwasy tłuszczowe wpływają na wydzielanie insuliny i jej działanie w tkankach docelowych, a wpływ ten, zależący głównie od budowy cząsteczek kwasów i czasu ich działania, przekłada się na znaczenie tłuszczu diety w profilaktyce i terapii cukrzycy typu 2. Prawdopodobnie pierwszym mechanizmem zaproponowanym dla wyjaśnienia hamującego wpływu kwasów tłuszczowych na metabolizm glukozy, a co z tego wynika — wydzielanie insuliny — był efekt Randle'a, inaczej cykl glukoza–kwasy tłuszczowe. Według tej koncepcji utlenianie kwasów tłuszczowych hamuje utlenianie glukozy i transport glukozy do komórek, dlatego że acetylo-CoA, produkt beta-oksydacji, hamuje aktywność dehydrogenazy pirogronianowej, a cytrynian, produkt kondensacji acetylo-CoA i szczawiooctanu — fosfofruktokinazy, kluczowego enzymu glikolizy. Gromadzący się z tego powodu glukozo-6-fosforan hamuje aktywność heksokinazy, co ogranicza transport glukozy

do wnętrza komórek [1]. Z drugiej strony, skutkami wzrostu stężenia i utleniania glukozy w komórkach beta są hamowanie przez malonylo-CoA utleniania kwasów tłuszczowych i wzrost stężenia acylo-CoA i diacylogliceroli, które wzmagają stymulowane przez glukozę wydzielanie insuliny [2].

Stymulujący wpływ kwasów tłuszczowych na wydzielanie insuliny obserwuje się jednak tylko przy krótkotrwałym działaniu podwyższonego stężenia kwasów tłuszczowych na komórki beta. Niedawno opublikowano wyniki doświadczenia, w którym po raz pierwszy zbadano wpływ 48-godzinnego działania oleinianu na ludzkie komórki beta. Po inkubacji stwierdzono brak zmian w podstawowym wydzielaniu insuliny, ale też obniżenie wydzielania insuliny stymulowanego przez glukozę. Towarzyszyło temu zmniejszenie utleniania glukozy i zawartości insuliny w komórkach [3].

Przewlekłe podwyższone stężenie kwasów tłuszczowych hamuje wydzielanie insuliny, prowadzi do apoptozy komórek beta, zmniejszenia ich masy i utraty zdolności do kompensacji insulinooporności. Znalezione wiele przypuszczalnych mechanizmów lipotoksyczności. Współistnienie podwyższonego stężenia glukozy powoduje ich pełne rozwinięcie. Wiążą się one ze stresem oksydacyjnym wywołanym intensywnym utlenianiem kwasów tłuszczowych, stresem retikulum endoplazmatycznego, aktywacją izoformy epsilon kinazy białkowej C, gromadzeniem triglicerydów i ceramidów, które hamują aktywność promotora genu insuliny [4], a także działaniem nasyconych kwasów tłuszczowych za pośrednictwem kinazy Per-Arnt-Sim (PASK) i kinazy regulowanej zewnątrzkomórkowo (ERK, *extracellular regulated kinase*) [5].

Analiza profilu transkrypcyjnego w komórkach beta poddanych długotrwałej ekspozycji na kwasy tłuszczowe wykazała adaptacje zależne od budowy cząsteczek kwasów. Kwasy palmitynowy i oleinowy zmieniły ponad 1,9-krotnie ekspresję 188 genów, przy czym tylko 46 z nich było regulowanych przez obydwie te kwasy. Kwas palmitynowy zmienił ekspresję 2-krotnie większej liczby genów niż kwas oleinowy [6]. Badano także wpływ długotrwałej inkubacji z kwasem oleinowym ludzkich wysepek Langerhansa na profil transkrypcyjny komórek beta. Autorzy wybrali kwas oleinowy ze względu na jego znikomą toksyczność i nieznaczną indukcję apoptozy w komórkach beta. W wysepkach pochodzących od 5 osób kwas oleinowy zmienił powtarzalnie ekspresję tylko 40 genów, z których 27 było indukowanych, a 13 uległo represji. Największa grupa o zbli-

zonych funkcjach (25%) obejmowała geny zaangażowane w metabolizm, geny enzymów beta-oksydacji, mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego i angiopoetyny-4. Pod wpływem oleinianu nastąpił także wzrost ekspresji genów związanych z zapaleniem i obroną antyoksydacyjną [3].

Działanie kwasów tłuszczowych za pośrednictwem receptorów błonowych

Wyniki badań z ostatnich lat zwiększyły możliwości zrozumienia wpływu kwasów tłuszczowych na wydzielanie i działanie insuliny w tkankach docelowych.

Receptory Toll-like

Jednym z mechanizmów wpływu kwasów tłuszczowych na działanie insuliny w komórkach docelowych jest uruchomienie wewnątrzkomórkowych ścieżek prozapalnych. Stwierdzono, że palmitynian aktywuje czynnik NF κ B (*nuclear factor kappa B*) i indukuje ekspresję oraz wydzielanie interleukiny-6 (IL-6) w ludzkich miotubach [7] oraz w adipocytach 3T3L1, w czym dorównuje lipopolisacharydowi (LPS) [8]. Jednocześnie takiego prozapalnego działania nie wykazano dla kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i średniołańcuchowego kwasu laurynowego, a co więcej — DHA podany razem z kwasem palmitynowym tłumił jego prozapalny efekt [8].

Kilka lat temu stwierdzono, że prozapalne działanie kwasów tłuszczowych zachodzi za pośrednictwem receptorów Toll-like 2 i 4 (TLR2, TLR4) [9, 10]. Receptory Toll-like są zaangażowane w reakcje odporności nieswoistej, są swoiste w stosunku do antygenów bakteryjnych i wirusowych. Ich uaktywnienie powoduje aktywację kinaz serynowych oraz czynnika NF κ B. Kinazy (JNK, PKC), fosforylując pierwszy substrat receptora insulinowego (IRS1, *insulin receptor substrate*) na resztach serynowych, powodują jego unieczynnienie. Czynniki NF κ B indukuje ekspresję genów czynników prozapalnych, m.in. IL-6, czynnika martwicy nowotworów (TNF-alfa, *tumor necrosis alpha*), które zaburzają dodatkowo ekspresję i funkcje białek zaangażowanych w przeniesienie sygnału insulinowego. Ponadto powstałe cytokiny wzmagają działanie kinaz serynowych i intensywność następujących potem zjawisk [9]. Uaktywnienie TLR łączy więc ze sobą reakcje zapalne i hamowanie przeniesienia sygnału insulinowego, a zatem powstawanie insulinooporności. Związane jest nie tylko z patogenezą cukrzycy typu 2, ale także miażdżycy [10–12].

Ekspresję cytokin za pośrednictwem TLR silnie indukują kwasy tłuszczowe nasycone, bardzo słabo jednonienasycone i wielonienasycone omega 6, natomiast wielonienasycone kwasy omega 3 hamują to działanie [10, 13].

Dieta wysokotłuszczowa (HF, *high fat*) u myszy pozbawionych genu TLR4 nie powoduje wzrostu ekspresji cytokin prozapalnych — TNF-alfa i IL-6 — i aktywacji NF κ B w adipocytach i w wątrobie [10] ani też w aorcie [14]. Usunięcie genu TLR4 znosi także wpływ diety HF na stężenie uczestniczącej w przeniesieniu sygnału insulinowego kinazy Akt [14]. Podobnie u myszy bez TLR2 dieta HF nie wywołuje insulinooporności i dysfunkcji komórek beta [15].

Ekspresję TLR2 i 4 stwierdzono także w komórkach beta wysp trzustkowych [16]. Lipopolisacharyd podczas 24-godzinnej inkubacji z komórkami beta linii BRIN-BD11 spowodował zmniejszenie ilości insuliny wydzielonej w ciągu 24 h i ufosforylowanej formy kinazy Akt, podwyższył stężenie receptora insuliny, ale nie wpłynął na zawartość insuliny w komórkach ani na wydzielanie insuliny stymulowane przez glukozę [17].

Podwyższoną ekspresję TLR2 i 4 stwierdzono w monocytach osób chorych na cukrzycę typu 1 [18] i typu 2 [19]. U chorych na cukrzycę typu 1 ekspresja obydwu typów receptorów była skorelowana ze stężeniem glikowanej hemoglobiny, karboksylizyny, NF κ B i prozapalnych cytokin — interleukiny 1 beta (IL-1 beta) oraz TNF-alfa [18]. W przypadku cukrzycy typu 2 ekspresja TLR2 i 4 korelowała z BMI, wskaźnikiem insulinooporności HOMA, stężeniem glikowanej hemoglobiny, karboksylizyny i wolnych kwasów tłuszczowych [19].

Kwasy tłuszczowe wywierają działanie prozapalne także za pośrednictwem receptorów cytokin. W badaniach na hodowlach ludzkich wysepek Langerhansa wykazano, że kwasy tłuszczowe — oleinian, stearynian i palmitynian — oraz ich pochodne ceramidy indukują w komórkach beta ekspresję prozapalnej IL-1 beta [20]. Podwyższoną ekspresję genu IL-1 beta stwierdzono w komórkach beta osób chorych na cukrzycę typu 2 [21].

Receptory błonowe sprzężone z białkiem G

W 2003 roku 3 laboratoria ogłosiły znalezienie poszukiwanych ligandów dla błonowych receptorów sierocych sprzężonych z białkiem G: GPR-40, 42, 43 [22–24], a w 2005 roku opisano odkrycie ligandów GPR-119 [25] i 120 [26]. Okazało się, że są to kwasy tłuszczowe, oprócz GPR-119, którego ligandem jest lizofosfatydylocholina [25]. Część

z tych receptorów otrzymała nowe nazwy: GPR-40 — FFAR1; GPR-43 — FFAR2; GPR-43 — FFAR3, a części pozostawiono stare: GPR-119 i 120.

Receptor GPR-40

Ekspresję receptora GPR-40 stwierdzono w komórkach beta i liniach komórkowych wydzielających insulinę [22–24], komórkach alfa wysp Langerhansa [27], w komórkach enteroendokrynnych jelita krętego wydzielających peptyd glukagonopodobny-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide*) i peptyd pobudzający stymulowane przez glukozę wydzielanie insuliny (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*) [28], w monocytach i w mózgu [22], osteoklastach [29], komórkach raka piersi [30]. W badaniach na komórkach HEK 293 transfekowanych ludzkim genem GPR-40 Briscoe i wsp. [22] stwierdzili, że GPR-40 jest uaktywniany przez kwasy tłuszczowe nasycone i nienasycone, posiadające łańcuch co najmniej sześciowęglowy, przy czym największą aktywność stwierdzono dla kwasu eikozatrienowego, a niewiele niższą dla kwasu eikozapentaenowego (EPA). Trzeba zauważyć, że stymulujące działanie kwasów nie zależało w tych badaniach od określonych cech budowy ich cząsteczek.

Receptor GPR-40 jest silnie zaangażowany w indukowaną przez glukozę stymulację wydzielania insuliny. Związanie kwasów tłuszczowych przez GPR-40 powoduje za pośrednictwem białka G uaktywnienie fosfolipazy C, uwolnienie 4,5-bisfosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP_2) i następne powstanie trifosfoinozytolu (IP_3) oraz diacyloglicerolu (DAG). Trifosfoinozytol stymuluje uwalnianie jonów Ca^{+2} z pęcherzyków retikulum endoplazmatycznego, a DAG uaktywnia kinazę białkową C, która wzmacnia wydzielanie insuliny [31]. Aktywacja GPR-40 powoduje także blokowanie otwarcia kanałów potasowych, co przyczynia się do utrzymywania depolaryzacji błony komórkowej i otwarcia kanałów wapniowych [32]. Według Kebede i wsp. [33] działanie kwasów tłuszczowych za pośrednictwem GPR-40 nie zmienia znaczenia ich metabolizmu w komórkach beta dla wydzielania insuliny; każda z tych dróg w połowie przyczynia się do wzmagania indukowanego przez glukozę wydzielania insuliny.

Kontrowersyjna pozostaje rola GPR-40 we wpływie przewlekle podwyższonego stężenia kwasów tłuszczowych na komórki beta. Wyniki badań Steneberga i wsp. [34] wskazywały na pośrednictwo GPR-40 w niszczącym wpływie długotrwałego podwyższenia stężenia kwasów tłuszczowych na komórki beta. Pozbawienie myszy genu GPR-40 chroniło je przed insulinoopornością, natomiast nadeks-

presja tego genu powodowała wystąpienie insulinooporności i cukrzycy. Jednak wyniki innych badań wskazują na odmienne znaczenie GPR-40 w przewlekle podwyższonym stężeniu wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*). W wysepkach Langerhansa myszy pozbawionych genu GPR-40 obserwowano wrażliwość na przewlekle podwyższone stężenie FFA, nieodbiegającą od występującej w wysepkach myszy szczepu dzikiego [35, 36]. W innym badaniu, w którym porównano wpływ diety HF na stężenie glukozy i wydzielanie insuliny u myszy szczepu dzikiego i pozbawionych genu GPR-40, stwierdzono, że stężenie glukozy we krwi wzrosło u myszy *knock-out* otrzymujących dietę HF wcześniej niż u myszy szczepu dzikiego (3 tyg. v. 8 tyg. stosowania diety HF), co sugeruje, że GPR-40 w pewnym stopniu stanowi zabezpieczenie przed toksycznym działaniem przewlekle podwyższonego stężenia FFA na komórki beta. Jednak na diecie niskotłuszczowej brak GPR-40 był niezauważalny. Zwierzęta GPR-40^{-/-} nie różniły się pod względem tolerancji glukozy, stężenia glukozy i insuliny na czczo od myszy szczepu dzikiego, podobnie jak wydzielanie insuliny stymulowane przez glukozę było takie samo w wysepkach myszy *knock-out* i szczepu dzikiego [37]. W doświadczeniu z nadekspresją GPR-40 w komórkach beta potwierdzono jego działanie zwiększające tolerancję glukozy i wydzielanie insuliny u myszy szczepu dzikiego i genetycznie diabetycznych (KK) karmionych zarówno standardową dietą niskotłuszczową, jak i wysokotłuszczową [38].

Sztuczny ligand GPR-40 GW9508 wzmacniał stymulowane przez glukozę wydzielanie insuliny w linii MIN6 trzustkowych komórek beta, a antagonistą GW 1100 hamował to działanie [39]. Inne sztuczne ligandy wzmacniały wydzielanie insuliny w komórkach beta i poprawiały tolerancję glukozy u myszy szczepu dzikiego, ale nie u pozbawionych genu GPR-40 [36].

Receptory GPR-42 i GPR-43

Receptory GPR-42 (FFAR2) i GPR-43 (FFAR3) są uaktywniane przez kwasy krótkołańcuchowe: mrowkowy, octowy, propionowy, masłowy i pentaenowy, przy czym GPR-42 preferencyjnie przez propionowy, a GPR-43 w równym stopniu przez wszystkie. Ekspresję GPR-42 wykazano w komórkach układu odpornościowego, zwłaszcza w leukocytach wielojądrowych oraz w komórkach enteroendokrynnych wydzielających peptyd YY (PYY), i w komórkach tucznych przewodu pokarmowego wytwarzających serotoninę. Za pośrednictwem GPR-42 krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe wywołują odpowiedź chemotaktyczną leukocytów wielojądrowych i stymulują

uwalnianie PYY oraz serotoniny z jelita krętego i okrężnicy. Ekspresja GPR-43 zachodzi w tkance tłuszczowej i w komórkach enteroendokrynych wydzielających PYY. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe stymulują za pośrednictwem GPR-43 wydzielanie leptyny. Stwierdzono, że wydzielanie leptyny wzmagają się przy nadekspresji genu GPR-43, a hamowane jest przez jego *knock-out*. *Knock-out* genu GPR-43 powoduje także zmniejszenie wydzielania PYY i wydłużenie czasu pasażu jelitowego [40].

Receptor GPR-119

Ekspresja GPR-119 zachodzi w trzustkowych komórkach beta [41] oraz w enteroendokrynych komórkach L [42]. Za jego ligandy uznano początkowo lizofosfatydylocholinę (LPC) oraz oleoetanolamid (OEA) [25]. Później jednak stwierdzono, że bezpośrednio insulinotropowe działanie tych związków w komórkach beta zachodzi także przy nieobecności GPR-119 [43]. Naturalne ligandy GPR-119 i jego rola w komórkach beta pozostają więc jeszcze nierozpoznane. Uzyskano natomiast dowody, że pośrednio insulinotropowe działanie OEA poprzez wydzielanie GLP-1 zachodzi z udziałem GPR-119 [42].

Receptor GPR-120

Ekspresję GPR-120 stwierdzono w komórkach enteroendokrynych wydzielających GLP-1 i GIP, w komórkach płuc [44] adipocytach [44, 45] i makrofagach [45] oraz w kubkach smakowych [46]. Ciągłe natomiast nie jest pewna jego ekspresja w komórkach beta trzustki [34, 45].

W badaniach na szczurach ustalono, że za pośrednictwem GPR-120 kwasy tłuszczowe pobudzają wydzielanie cholecystokininy (CCK) [47], GLP i GIP [48, 49]. Jak można sądzić po wynikach badań nad stymulacją wydzielania CCK, GLP i GIP, powinowactwo do GPR-120 zależy od budowy ich cząsteczek. Silną stymulację tych procesów wykazano dla kwasów wielonienasyconych omega 3, alfa linolenowego (ALA) [47, 48], EPA i DHA [49] oraz jednonienasyconych [47]. Nie obserwowano natomiast stymulacji wydzielania CCK pod wpływem nasyconego, średniołańcuchowego kwasu laurynowego [48]. Podawanie szczurom ALA w dawce 3 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$ przez 4 tyg. spowodowało proliferację komórek beta wysp Langerhansa, według autorów z powodu długotrwałej stymulacji wydzielania GLP-1 [48]. Działanie ALA i DHA prawdopodobnie się uzupełniają. Stwierdzono bowiem, że ALA wykazuje silniejsze działanie w uaktywnianiu długiej formy GPR-120, a DHA — krótkiej [50]. W przypadku EPA i DHA szczególnie wyraźny efekt ich działania wykazano po podaniu do okręż-

nicy — znacznie większy, niż po podaniu do żołądka i jelita czczego [49].

W opublikowanych ostatnio badaniach Oh i wsp. [45] przedstawili wnikliwą analizę roli GPR-120 w adipocytach i makrofagach tkanki tłuszczowej. Autorzy wykazali, że GPR-120 jest zaangażowany w przeciwzapalne działanie kwasów omega 3. Stwierdzono, że po związaniu DHA przez GPR-120 następuje przemieszczenie białka beta arestyny-2 z cytosolu do błony komórkowej, przyłączenie do GPR-120 i internalizacja kompleksu, który hamuje przeniesienie sygnału cytokin prozapalnych TNF-alfa i IL-6 w adipocytach oraz ich syntezę pod wpływem aktywacji receptora TLR2 i 3 w makrofagach. O tym, że przeciwzapalne działanie kwasów omega 3 w makrofagach obecnych w tkance tłuszczowej zachodzi za pośrednictwem GPR-120, świadczy fakt, że w makrofagach pozbawionych genu GPR-120 DHA nie hamował syntezy TNF-alfa i IL-6. Ze względu na to, że cytokiny prozapalne zmniejszają także wrażliwość tkanek na insulinę i przyczyniają się do powstawania insulinooporności, przeciwzapalne działanie GPR-120 w tkance tłuszczowej uaktywnianego przez kwasy omega 3 hamuje rozwój tego procesu. Aktywacja GPR-120 powodowała także w adipocytach linii 3T3-L1 przemieszczanie się do błony komórkowej transporterów glukozy GLUT-4 i wzmagala wychwyt glukozy. W badaniach na myszach Oh i wsp. stwierdzili, że usunięcie genu GPR-120 powoduje u myszy na diecie standardowej lekkie zaburzenie tolerancji glukozy i 2-krotne zwiększenie wydzielania insuliny, co wskazuje na zmniejszenie wrażliwości na insulinę. Pojawienie się insulinooporności zostało potwierdzone metodą klamry hiperinsulinemicznej/euglikemicznej. U myszy na diecie wysokotłuszczowej (60% tłuszczu, przez 15 tygodni) w podobnym stopniu u myszy szczepu dzikiego, jak i pozbawionych GPR-120, Oh i wsp. obserwowali znaczne zmniejszenie tolerancji glukozy i stłuszczenie wątroby. Podawanie kwasów omega 3 (50 mg DHA i 100 mg EPA dziennie przez 5 dodatkowych tygodni) u myszy szczepu dzikiego poprawiło wrażliwość mięśni i wątroby na insulinę i zmniejszyło stłuszczenie wątroby, ale u myszy pozbawionych genu GPR-120 nie wywarło żadnego efektu. Podobnie ekspresja cytokin prozapalnych w makrofagach wzrosła u myszy z obydwoma genotypami, ale tylko u myszy szczepu dzikiego uległa zmniejszeniu pod wpływem DHA i EPA [45].

Trzeba zauważyć, że badania nad właściwościami GPR-40 i GPR-120 są w fazie początkowej. Receptory te budzą przede wszystkim zainteresowanie ze względu na możliwości farmakologiczne-

go wykorzystania w terapii cukrzycy typu 2, ale ich właściwości powinny także być rozpatrzone pod kątem ewentualnych korekt postępowania dietetycznego w profilaktyce i terapii cukrzycy typu 2. Aby jednak można było wykorzystywać właściwości GPR-120 w terapii dietetycznej, jest potrzebna dokładniejsza charakterystyka w badaniach *in vivo* wpływu poszczególnych grup kwasów tłuszczowych na stężenie i aktywność GPR-120, ponieważ dotychczasowe dane są jeszcze bardzo skąpe.

Tłuszcz w profilaktyce i terapii dietetycznej cukrzycy typu 2

Wpływ tłuszczu diety na wydzielanie insuliny i jej działanie w tkankach docelowych jest wypadkową metabolicznych, pro- i antyzapalnych, prooksydacyjnych i regulacyjnych efektów kwasów tłuszczowych. W kontekście nowo odkrytych mechanizmów regulacyjnego działania kwasów tłuszczowych za pośrednictwem receptorów błonowych warto spojrzeć na wyniki prac nad wpływem tłuszczu w diecie na powstawanie insulinooporności, cukrzycy typu 2 i jej powikłań.

Liczne badania epidemiologiczne nad znaczeniem tłuszczu diety w podatności na cukrzycę typu 2 i powstawaniu jej powikłań wprawdzie dostarczyły zróżnicowanych wyników, ale w sumie dowiodły, że duża ilość tłuszczu w diecie, niski stosunek tłuszczu roślinnego do zwierzęcego i kwasy tłuszczowe nasycone mają działanie diabetogenne, natomiast kwasy jednonienasycone i wielonienasycone zmniejszają ryzyko powstawania cukrzycy typu 2 bądź jej powikłań [51, 52]. Bardziej szczegółowe porównania wpływu różnych tłuszczów diety i wzbogacania diety w pojedyncze kwasy wielonienasycone na czynniki ryzyka cukrzycy typu 2 i jej powikłań, mimo pewnego zróżnicowania wynikającego z charakteru badań, stanu fizjologicznego badanych osób i czynników środowiskowych (takich jak styl życia, sposób żywienia i aktywność fizyczna), wskazują na szczególne znaczenie w profilaktyce cukrzycy kwasów tłuszczowych jednonienasyconych i wielonienasyconych omega 3. Ważny jest również stosunek kwasów omega 6 do kwasów omega 3 w diecie czy też stosunek kwasu linolowego do kwasu alfa linolowego w tłuszczu w diecie, istotnego ze względu na zrównoważenie działania eikozanoidów pochodnych kwasów omega 6 i omega 3. Konieczność zachowania ostrożności w stosowaniu kwasów omega 6 w profilaktyce cukrzycy typu 2 wynika także z ich przekształcania do ceramidów, indukujących insulinooporność w mięśniach szkieletowych [53].

Porównania efektów diet wysokowęglowodanowych o zawartości tłuszczu 25–35% wartości energetycznej diety z zawierającymi do 40% energii z tłuszczu bogatego w kwasy jednonienasycone w randomizowanych, krzyżowych badaniach często wskazywały na ich podobny wpływ na kontrolę glikemiczną [54, 55]. Według analizy przeprowadzonej przez Garga [56] na podstawie 10 badań, diety bogate w kwasy jednonienasycone w porównaniu z niskotłuszczowymi dietami wysokowęglowodanowymi powodowały poprawę kontroli glikemicznej i profilu lipidowego, zmniejszając stężenie lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very low density lipoprotein*) i triglicerydów (TG), lekko podnosząc stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*) i nie zmieniając stężenia lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*). Ponadto, wprowadzenie diet bogatych w kwasy jednonienasycone zamiast wysokowęglowodanowych powodowało obniżenie stężenia małych, gęstych LDL, szczególnie podatnych na utlenianie i przez to bardziej aterogennych [57]. U niechorujących na cukrzycę, ale insulinoopornych krewnych pierwszego stopnia osób z cukrzycą typu 2 zbadano efekty kolejnego stosowania diet różniących się stężeniem węglowodanów oraz stężeniem i rodzajem tłuszczu. Po okresie diety wysokowęglowodanowej stwierdzono większe odkładanie tkanki tłuszczowej w okolicy brzusznej w porównaniu z okresami stosowania diety o dużej zawartości kwasów jednonienasyconych i nasyconych, natomiast po okresie stosowania diety bogatej w kwasy jednonienasycone zaobserwowano największą wrażliwość na insulinę i najniższe stężenie proinsuliny na czczo [58, 59].

Stwierdzano także niższe stężenie czynników zwiększających krzepliwość krwi przy stosowaniu diety bogatej w kwasy jednonienasycone w porównaniu z dietą bogatą w kwasy wielonienasycone omega 6. W randomizowanych, krzyżowych badaniach Larsen i wsp. [60] oznaczali stężenie czynników krzepnięcia krwi u młodych, zdrowych ochotników stosujących diety zawierające 19% energii w postaci oliwy, oleju słonecznikowego lub rzepakowego. Po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku stężenie aktywowanego czynnika koagulacji VII było istotnie niższe u osób na diecie z oliwą niż z olejem słonecznikowym, ale nie różniło się od występującego przy stosowaniu diety z olejem rzepakowym. Dieta z oliwą spowodowała natomiast istotne statystycznie podwyższenie stężenia TG w stosunku do okresu przed doświadczeniem i okresów stosowania dwóch pozostałych olejów [60].

W wielośrodkowych badaniach LIPGENE, w których wzięły udział osoby z zespołem polimetabolicznym, analizowano efekty diet wysokotłuszczowych bogatych w kwasy nasycone lub jednonienasycone oraz diet niskotłuszczowych, wysokowęglowodanowych na postprandialne stężenie i klirens TG i funkcje śródbłonna. Stwierdzono, że postprandialne usuwanie TG z krążenia było najszybsze na diecie z kwasami jednonienasyconymi. Na diecie tej obserwowano także po spożyciu pokarmu najwyższą aktywność syntazy tlenu azotu, największą wazodylatację tętnicy ramieniowej i najniższe stężenie sICAM-1 [61, 62].

Wyniki badań, które przeprowadzili Vessby i wsp. [63], wskazują jednak, że dobroczynny efekt zamiany kwasów tłuszczowych nasyconych na jednonienasycone nie występuje przy spożyciu tłuszczu przekraczającym 38% energii diety.

Drugą grupą kwasów tłuszczowych, która wykazuje właściwości cenne dla zapobiegania cukrzycy typu 2 i jej powikłaniom są wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WKT) omega 3. Jak pokazują wyniki przytaczanych wcześniej badań nad właściwościami receptorów błonowych, WKT omega 3 wywierają za pośrednictwem GPR-120 działanie insulinotropowe [48] i przeciwzapalne, hamują ekspresję oraz działanie indukujących insulinooporność cytokin prozapalnych [8, 45]. Ponadto hamują ekspresję i aktywność fosfatazy glukozy-6-fosforanu, zmniejszając uwalnianie glukozy z wątroby. Przyczyniają się do ograniczania masy tkanki tłuszczowej, zwiększając utlenianie kwasów tłuszczowych za pośrednictwem czynnika transkrypcyjnego — receptora aktywowanego przez proliferatory peroksisomalne typu alfa (PPAR- α , *peroxisome proliferator-activator receptor*) — i hamując lipogenezę przez ograniczanie ekspresji lipogennego czynnika transkrypcyjnego — białka wiążącego odcinek regulowany przez sterole typu 1c (SREBP-1c). W ten sposób obniżają stężenie TG w wątrobie, zapobiegając stłuszczeniu, i redukują stężenie TG między włóknami mięśniowymi, chroniąc przed insulinoopornością [64]. Głównymi źródłami żywieniowymi kwasów omega 3 są ryby i owoce morza oraz oleje roślinne — rzepakowy i lniany. Kwas alfa linolenowy zawarty w olejach roślinnych ulega w organizmie w pewnym stopniu przekształceniu do kwasów omega 3 dłuższych i bardziej nienasyconych — EPA i DHA. Warto tu przytoczyć wyniki doświadczenia, w którym porównano stężenie długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów omega 3 EPA i DHA w mięśniu sercowym szczurów po 4 tygodniach podawania w diecie bogatych źródeł ALA — oleju lnianego, rze-

pakowego i oleju z nasion żmijowca (*Echium L.*). Najwyższe stężenie DHA stwierdzono w mięśniu sercowym szczurów otrzymujących dietę z olejem rzepakowym, mimo że zawartość ALA jest w nim niższa niż w oleju lnianym (odpowiednio 7% v. 70%) i oleju z nasion żmijowca (33% ALA, 12% kwasu stearydonowego, prekursora EPA). Stężenie EPA w mięśniu sercowym odpowiadało natomiast zawartości w źródłach ALA. Autorzy wysunęli przypuszczenie, że wysokie stężenie DHA w mięśniu sercowym szczurów otrzymujących olej rzepakowy wynika z mniejszego współzawodnictwa, w tym przypadku o desaturację delta 6 pomiędzy ALA i prekursorem DHA — kwasem eikozapentaenowym — C22:5 [65].

Wyraźny wpływ uzupełnienia diety kwasami omega 3 na insulinowrażliwość i hamowanie powstawania powikłań cukrzycy wykazano w wielu badaniach. Trzeba zauważyć, że niejednokrotnie stwierdzano różne efekty dla ALA i kwasów pochodzenia rybiego — EPA i DHA. W doświadczeniu przeprowadzonym na mysim modelu cukrzycy typu 2, myszach ob/ob, 11–14-procentowy dodatek jednego z kwasów omega 3: ALA, EPA lub DHA do kwasu oleinowego jako tłuszczu w diecie spowodował obniżenie stężenia WKT i TG w osoczu oraz wzrost reaktywności naczyniowej. Jednak tylko u myszy otrzymujących ALA insulinowrażliwość i stężenie glukozy na czczo uległy poprawie w porównaniu z myszami otrzymującymi w diecie wyłącznie jednonienasycone kwasy tłuszczowe [66]. W japońskich badaniach z udziałem 3383 osób w wieku 35–66 lat wyższe spożycie ALA wiązało się z mniejszą częstością występowania insulinooporności. Ta zależność wystąpiła jednak tylko u osób ze wskaźnikiem masy ciała poniżej 25. Jednocześnie nie wykazano takich zależności dla spożycia kwasów omega 3 pochodzenia rybiego (EPA i DHA) [67]. W innych badaniach przeprowadzonych w Japonii z udziałem 300 mężczyzn i 211 kobiet w wieku 21–67 lat stwierdzono odwrotne zależności między stężeniem białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), wskaźnika stanu zapalnego w organizmie, i spożyciem kwasu linolowego i ALA. W tych samych badaniach nie stwierdzono istotnych związków stężenia CRP ze spożyciem DHA i EPA [68]. Zarówno spożycie ALA, jak i jego stężenie w tkance tłuszczowej wiązały się ze zmniejszeniem ryzyka zawału serca, jednak tylko przy spożyciu nieprzekraczającym 1,79 g dziennie (0,65% energii) u 1889 osób żyjących w Kostaryce. Także w tych badaniach nie stwierdzono takich relacji dla kwasów omega 3 pochodzenia rybiego [69]. W badaniach z udziałem 50 osób — charakteryzujących się prawidłową wartością glikemii potomków

osób chorych na cukrzycę typu 2 — stwierdzono poprawę funkcji śródbłonka pod wpływem stosowania suplementu kwasów omega 3 w dawce 2 g dziennie przez 12 tygodni [70]. W innych badaniach, z udziałem 97 osób chorych na cukrzycę typu 2 wprawdzie nie wykazano wpływu stosowania suplementu kwasów omega 3 w dawce 4 g dziennie przez 12 tygodni na funkcje śródbłonka, wskaźniki stresu oksydacyjnego, stężenie cholesterolu, CRP i glikowanej hemoglobiny, ale uzyskano poprawę funkcji nerek [71]. Dobroczynny efekt zwiększenia spożycia kwasów tłuszczowych omega 3 może jednak nie wystąpić u osób zdrowych o prawidłowej masie ciała. Po 3 tygodniach stosowania diety z suplementami kwasów omega 3 — ALA (6 g dziennie), DHA (2,9 g) lub EPA (2,8 g) — nie stwierdzono zmian w stężeniach glukozy, insuliny, fruktozamin i HbA_{1c} na czczo w przypadku podawania ALA lub DHA, natomiast u osób otrzymujących EPA obserwowano niewielki, ale statystycznie istotny wzrost stężenia glukozy [72].

Podsumowanie

Działanie kwasów tłuszczowych za pośrednictwem receptorów błonowych może stanowić element ich pro- i antycukrzycowego wpływu na wydzielanie insuliny i przeniesienie jej sygnału w tkankach docelowych. Uaktywnienie TLR2 i 4 przez nasycone kwasy tłuszczowe prowadzi do insulinooporności. Insulinotropowe działanie średnio- i długołańcuchowych kwasów tłuszczowych nasyconych i nienasyconych za pośrednictwem GPR-40 składa się na wzmocnienie poprzez krótkotrwałe działanie kwasów tłuszczowych wydzielania insuliny stymulowanego przez glukozę. Za pośrednictwem GPR-120 kwasy tłuszczowe jedno- i wielonienasycone wywierają efekt insulinotropowy, stymulując wydzielanie GLP-1 i GIP, oraz przeciwwzpalny i hamujący powstawanie insulinooporności przez blokowanie ekspresji i działania cytokin w tkance tłuszczowej.

PIŚMIENNICTWO

1. Randle P.J., Garland P.B., Hales C.N., Newsholme E.A. The glucose fatty acid cycle, its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances in diabetes mellitus. *Lancet* 1963; i: 785–789.
2. Nolan J.C., Madiraju M.S.E., Delghingaro-Augusto V., Peyot M.L., Prentki M. Fatty acid signalling in the β -cell and insulin secretion. *Diabetes* 2006; 55 (supl. 2): S16–S23.
3. Bikopoulos G., da Silva Pinenta A., Lee S.C. Ex vivo transcriptional profiling of human pancreatic islets following chronic exposure to monounsaturated fatty acids. *J. Endocrinol.* 2008; 196: 455–464.

4. Poitout V., Amyot Y., Semache M., Zarrouki B., Hagman D., Fontes G. Glucolipototoxicity of the pancreatic beta cell. *Biochem. Biophys. Acta* 2010; 1801: 289–298.
5. Fontés G., Semache M., Hagman D.K. i wsp. Involvement of Per-Arnt-sim kinase and extracellular-regulated kinases-1/2 in palmitate inhibition of insulin gene expression in pancreatic β -cells. *Diabetes* 2009; 58: 2048–2058.
6. Busch A.K., Cordery D., Denyer G.S., Biden T.J. Expression profiling of palmitate- and oleate-regulated genes provides novel insights into the effects of chronic lipid exposure on pancreatic beta-cell function. *Diabetes* 2002; 51: 977–987.
7. Weigert C., Brodbeck K., Steiger H. i wsp. Palmitate but not unsaturated fatty acids, induces the proteasome-dependent activation of nuclear factor-kappa B. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 23942–23952.
8. Ajuwon K.M., Spurlock M.E. Palmitate activates the NF- κ B transcription factor and induces IL-6 and TNF α expression in 3T3-L1 adipocytes. *J. Nutr.* 2005; 135: 1841–1846.
9. Lee J.Y., Zhao L., Youn H.S. i wsp. Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 16971–16979.
10. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K., Tzameli I., Yin H., Flier J.S. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 3015–3025.
11. Wong F.S., Wen L. Toll like receptors and diabetes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1150: 123–132.
12. Curtiss L.K., Tobias P.S. Emerging role of Toll-like receptors in atherosclerosis. *J. Lipid Res.* 2009; 50 (supl.): S340–S345.
13. Lee J.Y., Ye J., Gao Z. i wsp. Reciprocal modulation of Toll-like receptor-4 signaling pathways involving MyD88 and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT by saturated and polyunsaturated fatty acids. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 37041–37051.
14. Kim J.Y., Pham M., Luttrell I. Toll-like receptor-4 mediates vascular inflammation and insulin resistance in diet-induced obesity. *Circ. Res.* 2007; 100: 1589–1596.
15. Ehses J.A., Meier D.T., Wueest S. i wsp. Toll-like receptor 2-deficient mice are protected from insulin resistance and beta cell dysfunction induced by a high-fat diet. *Diabetologia* 2010; 53: 1795–1806.
16. Vives-Pi M., Somoza N., Fernandez-Alvarez J. Evidence of expression of endotoxin receptors CD 14, toll-like receptors TLR4 and TLR2 and associated molecule MD-2 and of sensitivity to endotoxin (LPS) in islet beta cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2003; 133: 208–218.
17. Kiely A., Robinson A., McClenaghan N.H., Flatt P.R., Newsholme Ph. Toll-like receptor agonist induced changes in clonal rat BRIN-BD11 β -cell insulin secretion and signal transduction. *J. Endocrinol.* 2009; 202: 365–373.
18. Devaraj S., Dasu M.R., Rockwood J., Winter W., Griffen S.C., Jialal I. Increased Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 expression in monocytes from patients with type 1 diabetes: further evidence of a proinflammatory state. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 578–583.
19. Dasu M.R., Devaraj S., Park S., Jialal I. Increased Toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2010; 33: 861–868.
20. Böni-Schnetzler M., Boller S., Debray S. i wsp. Free fatty acids induce a proinflammatory response in islets via the abundantly expressed interleukin-1 receptor I. *Endocrinology* 2009; 150: 5218–5229.
21. Böni-Schnetzler M., Thorne J., Parnaud G. i wsp. Increased interleukin(IL)-1(beta) messenger ribonucleic acid expression in (beta)-cells of individuals with type 2 diabetes and regulation of IL-1(beta) in human islets by glucose and autostimulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 4065–4074.

22. Briscoe C.P., Tadayyon M., Andrews J.L. i wsp. The orphan G protein couple receptor GPR40 is activated by medium and long chain fatty acids. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 11303–11311.
23. Itoh Y., Kawamata Y., Harada M. i wsp. Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic beta cells through GPR40. *Nature* 2003; 422: 173–176.
24. Kotarsky K., Nilsson N.E., Flodgren E., Owman C., Olde B. A human cell surface receptor activated by free fatty acids and thiazolidinedione drugs. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 301: 406–410.
25. Soga T., Ohishi T., Matsui T. i wsp. Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 326: 744–751.
26. Hirasawa A., Tsumaya K., Awaji T. i wsp. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat. Med.* 2005; 11: 90–94.
27. Flodgren E., Olde B., Meidute-Abaraviciene S., Winzell M.S., Ahren B., Salehi A. GPR40 is expressed in glucagon producing cells and affects glucagon secretion. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 2007; 354: 240–245.
28. Edfalk S., Steneberg P., Edlund H. GPR40 is expressed in enteroendocrine cells and mediates free fatty acid stimulation of incretin secretion. *Diabetes* 2008; 57: 2280–2287.
29. Cornish J., MacGibbon A., Lin J.M. i wsp. Modulation of osteoclastogenesis by fatty acids. *Endocrinology* 2008; 149: 5688–5695.
30. Hardy S., St-Onge G.G., Joly E., Langelier Y., Prentki M. Oleate promotes proliferation of breast cancer cells via the G protein-coupled receptor GPR40. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 13285–13291.
31. Morgan N.G., Dhayal S. G-protein coupled receptors mediating long chain fatty acid signalling in the pancreatic beta-cell. *Biochem. Pharmacol.* 2009; 78: 1419–1427.
32. Feng D.D., Luo Z., Roh S.G. i wsp. Reduction in voltage-gated K⁺ currents in primary cultered rat pancreatic beta-cells by linoleic acids. *Endocrinology* 2006; 147: 674–682.
33. Kebede M.A., Alquier T., Latour M.G., Poitout V. Lipid receptors and islets function: therapeutic implications? *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11 (supl. 4): 10–20.
34. Steneberg P., Rubins N., Bartoov-Shifman R., Walker M.D., Edlund H. The FFA receptor GPR40 links hyperinsulinemia, hepatic steatosis, and impaired glucose homeostasis in mouse. *Cell Metab.* 2005; 1: 245–258.
35. Latour M.G., Alquier T., Oseid E. i wsp. GPR40 is necessary but not sufficient for fatty acid stimulation of insulin secretion in vivo. *Diabetes* 2007; 56: 1087–1094.
36. Tan C.P., Feng Y., Zhou Y.P. i wsp. Selective small molecule agonists of G protein-coupled receptor 40 promote glucose-dependent insulin secretion and reduce blood glucose in mice. *Diabetes* 2008; 57: 2211–2219.
37. Kebede M., Alquier T., Latour M.G., Semache M., Tremblay C., Poitout V. The fatty acid receptor GPR40 plays a role in insulin secretion in vivo after high-fat feeding. *Diabetes* 2008; 57: 2432–2437.
38. Nagasumi K., Esaki R., Iwachidow K. i wsp. Overexpression of GPR40 in pancreatic β -cells augments glucose-stimulated insulin secretion and improves glucose tolerance in normal and diabetic mice. *Diabetes* 2009; 58: 1067–1076.
39. Briscoe C.P., Peat A.J., McKeown S.C. i wsp. Pharmacological regulation of insulin secretion in MIN6 cells through the fatty acid receptor GPR40: identification of agonist and antagonist small molecules. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 148: 619–628.
40. Ischimura A., Hirasawa A., Hara T., Tsujimoto G. Free fatty acid receptors act as nutrient sensors to regulate energy homeostasis. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* 2009; 89: 82–88.
41. Chu Z.L., Jones R.M., He H. i wsp. A role for beta-cell expressed G protein-coupled receptor 119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release. *Endocrinology* 2007; 148: 2601–2609.
42. Chu Z.L., Carroll C., Alfonso J. i wsp. A role for intestinal endocrine-cell expressed G protein coupled receptor 119 in glycemic control by enhancing glucagon-like peptide-1 and glucose dependent insulinotropic peptide release. *Endocrinology* 2008; 149: 2038–2047.
43. Lan H., Vassileva G., Corona A. i wsp. GPR 119 is required for physiological regulation of glucagon-like peptide I secretion but not for metabolic homeostasis. *J. Endocrinol.* 2009; 201: 219–230.
44. Miyauchi S., Hirasawa A., Iga T. i wsp. Distribution and regulation of protein expression of the free fatty acid receptor GPR120. *Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol.* 2009; 379: 427–434.
45. Oh D.Y., Talukdar S., Bae E.J. i wsp. GPR120 is an omega 3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell* 2010; 142: 687–698.
46. Matsamura S., Mizushige T., Yonega T. i wsp. GPR expression in the rat taste bud relating to fatty acid sensing. *Biomed. Res.* 2007; 28: 49–55.
47. Tanaka T., Katsuma S., Adachi T., Koshimizu T., Hirasawa A., Tsujimoto G. Free fatty acids induce cholecystokinin secretion through GPR120. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2008; 377: 523–527.
48. Tanaka T., Yano T., Adachi T., Koshimizu T., Hirasawa A., Tsujimoto G. Cloning and expression of the rat free fatty acid receptor GPR120: in vivo effect of the natural ligand on GLP-1 secretion and proliferation of pancreatic β cells. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2008; 377: 515–522.
49. Morishita M., Tanaka T., Shida T., Takayama K. Usefulness of colon targeted DHA and EPA as novel diabetes medications that promote intrinsic GLP-1 secretion. *J. Control. Rel.* 2008; 132: 99–104.
50. Burns R.N., Moniri N.H. Agonism with the omega-3 fatty acids α -linolenic acid and docosahexanoic acid mediates phosphorylation of both the short and long isoforms of the human GPR120 receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 396: 1030–1035.
51. Thanopoulou A.C., Karamanos B.G., Angelico F.V. i wsp. Dietary fat intake as risk factor for the development of diabetes: multinational multicenter study of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes (MGSD). *Diabetes Care* 2003; 26: 302–307.
52. Riserus U., Willett W.C., Hu F.B. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Progress in Lipid Research* 2009; 48: 44–51.
53. Frangioudakis G., Gerard J., Raddatz K., Nadler J.L., Mitchell T.W., Schmitz-Peiffer C. Saturated- and n-6 polyunsaturated-fat diets each induce ceramide accumulation in mouse skeletal muscle: reversal and improvement of glucose tolerance by lipid metabolism inhibitors. *Endocrinology* 2010; 151: 4187–4196.
54. Thomsen C., Rasmussen O., Christiansen C. i wsp. Comparison of the effects of a monounsaturated fat diet and high carbohydrate diet on cardiovascular risk factors in first degree relatives to type-2 diabetic subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999; 53: 818–823.
55. Rodriguez-Vilar C., Manzanares J.M., Casals E. i wsp. High monounsaturated fat, olive oil-rich diet has effects similar to high carbohydrate diet on fasting and postprandial state and metabolic profiles of patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2000; 49: 1511–1517.
56. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 67 (supl.): 577S–582S.
57. Zamboni A., Sartore G., Passera D. i wsp. Effects of hypocaloric dietary treatment enriched in oleic acid on LDL and HDL subclass distribution in mildly obese women. *J. Intern. Med.* 1999; 246: 191–201.
58. Paniagua J.A., de la Sacristina G., Sanchez E. i wsp. A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid metabolism and

- GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J. Am. Coll. Nutr.* 2007; 26: 434–444.
59. Paniagua J.A., de la Sacristina G., Romero I. i wsp. Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin — resistant subjects. *Diabetes Care* 2007; 30: 1717–1723.
60. Larsen L.F., Jespersen J., Marckmann P. Are olive oil diets antithrombotic? Diets enriched with olive, rapeseed or sunflower oil affect postprandial factor VII differently. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 70: 976–982.
61. Jiménez-Gómez Y., Marín C., Peérez-Martínez P. i wsp. A low-fat, high-complex carbohydrate diet supplemented with long-chain (n-3) fatty acids alters the postprandial lipoprotein profile in patients with metabolic syndrome. *J. Nutr.* 2010; 140: 1595–1601.
62. Perez-Martinez P., Moreno-Conde M., Cruz-Teno C. Dietary fat differentially influences regulatory endothelial function during the postprandial state in patients with metabolic syndrome: from the LIPGENE study. *Atherosclerosis* 2010; 209: 533–538.
63. Vessby B., Uusitupa M., Hermansen K. i wsp. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women. The KANWU Study. *Diabetologia* 2001; 44: 312–319.
64. Delarue J., LeFoll C., Corporeau C., Lucas D. N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? *Reprod. Nutr. Dev.* 2004; 44: 289–299.
65. Cleland L.G., Gibson R.A., Pedler J., James M.J. Paradoxical effect of n-3 containing vegetable oils on long-chain fatty acids in rat heart. *Lipids* 2005; 40: 995–998.
66. Mustad V.A., DeMichele S., Huang Y.-S. i wsp. Differential effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on metabolic control and vascular reactivity in the type 2 diabetic *ob/ob* mouse. *Metabolism Clin. Exp.* 2006; 55: 1365–1374.
67. Muramatsu T., Yatsuya H., Toyoshima H. i wsp. Higher dietary intake of alpha-linolenic acid is associated with lower insulin resistance in middle-aged Japanese. *Prev. Med.* 2010; 50: 272–276.
68. Poudel-Tandukar K., Nanri A., Matsushita Y. i wsp. Dietary intakes of alpha-linolenic and linoleic acids are inversely associated with serum C-reactive protein levels among Japanese men. *Nutr. Res.* 2009; 29: 363–370.
69. Campos H., Baylin A., Willett W.C. α Linolenic acid and risk of nonfatal acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 118: 339–345.
70. Rizza S., Tesaro M., Cardillo C. i wsp. Fish oil improves endothelial function in normoglycemic offspring of patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2009; 206: 569–574.
71. Wong C.Y., Yiu K.H., Li S.W. i wsp. Fish-oil supplement has neutral effects on vascular and metabolic function but it improves renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2010; 27: 54–60.
72. Eder S., Fobker M., Andersen G., Somoza V., Erbersdobler H.F., Wahrburg U. Effects of dietary alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic acid or docosahexaenoic acid on parameters of glucose metabolism in healthy volunteers. *Ann. Nutr. Metab.* 2008; 53: 182–187.