DANIELA TOMIE FURUYA

**EFEITOS DA ATORVASTATINA SOBRE
A INFLAMAÇÃO E RESISTÊNCIA À INSULINA
EM CAMUNDONGOS OBESOS**

**Tese apresentada ao Instituto de
Ciências Biomédicas da Universidade
de São Paulo, para obtenção do título
de Doutor em Fisiologia Humana**

**São Paulo
2008**

Resumo

A obesidade é um estado de inflamatório crônico. As estatinas, além de potentes redutores dos níveis de colesterol, têm efeitos antiinflamatórios e sugere-se que podem afetar a homeostase glicêmica, entretanto pouco se sabe a respeito dos mecanismos moleculares envolvidos. Com base no fato de que mediadores pró-inflamação são indutores de resistência à insulina, e considerando que o tecido adiposo produz mediadores inflamatórios que inibem a expressão do GLUT4, este estudo verificou em animais obesos se o tratamento com atorvastatina: 1) melhora a resistência à insulina; 2) modula a expressão da proteína transportadora de glicose GLUT4; 3) possui ação antiinflamatória no tecido adiposo branco (TAB). Para tanto, a obesidade foi induzida pela administração de glutamato monossódico (MSG) em camundongos neonatos. Após 19 semanas, camundongos obesos foram tratados com atorvastatina 0,1% (peso/peso) por 4 semanas, e, então, submetidos ao Teste de Tolerância à Insulina Intravenoso, coleta de sangue e coleta de TAB periepididimal. Os animais obesos apresentaram resistência à insulina *in vivo*, além de níveis plasmáticos aumentados de triglicérides e insulina. O TAB desses animais apresentou aumento de infiltração de macrófagos, fosforilação de IKK- α (42%, $p < 0,05$) e IKK- β (73%, $p < 0,05$), mRNA de TNF- α e IL-6 (~15%, $p < 0,05$), e redução de mRNA (30%, $p < 0,05$) e proteína (27%, $p < 0,05$) de GLUT4. O tratamento com atorvastatina reduziu os níveis de colesterol, triglicerídeo e insulina, além de restaurar a sensibilidade à insulina. Interessantemente, no TAB, a atorvastatina reduziu a infiltração de macrófagos e normalizou a fosforilação de IKK- α/β , a expressão do mRNA de TNF- α , IL-6 e GLUT4, bem como o conteúdo da proteína GLUT4. Além disso, foram identificados dois sítios de ligação do fator de transcrição NF- κ B na região promotora do GLUT4, comprovando a regulação desse gene por NF- κ B, um mediador de cininas inflamatórias. Em conclusão, a resistência insulínica induzida pela obesidade em camundongos MSG acompanha-se de atividade inflamatória crônica importante no tecido adiposo, o que aponta para uma associação entre obesidade, inflamação e resistência à insulina. O tratamento com atorvastatina reverte estas alterações, sugerindo fortemente que essa estatina tenha efeitos antiinflamatórios que podem melhorar a resistência à insulina na obesidade.

Palavras-chaves: obesidade, resistência à insulina, inflamação, GLUT4, NF- κ B, estatina.

Abstract

Considering that inflammation contributes to obesity-induced insulin, and that statins have been reported to have other effects beyond cholesterol lowering, the present study aimed to investigate whether atorvastatin treatment has anti-inflammatory action in white adipose tissue of obese mice; consequently, improving insulin sensitivity. Insulin sensitivity *in vivo* (by insulin tolerance test), metabolic-hormonal profile, adipose tissue immunohistochemistry, glucose transporter 4 (GLUT4), TNF- α , IL-1 β and IL-6 gene expression and IKK- α/β activity, were accessed in 23-week-old monosodium glutamate (MSG)-induced obese mice untreated or treated with atorvastatin for 4 weeks. NF- κ B binding to GLUT4 promoter was accessed by Electrophoretic Mobility Shift Assay. Insulin-resistant obese mice had increased plasma triglyceride and insulin plasma levels. White adipose tissue (WAT) of obese animals showed increased macrophage infiltration, IKK- α (42%, $P < 0.05$), and IKK- β (73%, $P < 0.05$) phosphorylation, TNF- α and IL-6 mRNA (~15%, $P < 0.05$) levels, and decreased GLUT4 mRNA and protein (30%, $P < 0.05$) levels. Atorvastatin treatment lowered cholesterol, triglyceride and insulin plasma levels, and restored whole-body insulin sensitivity. In adipose tissue, atorvastatin decreased macrophage infiltration and normalized IKK- α/β phosphorylation, TNF- α , IL-6 and GLUT4 mRNA and GLUT4 protein to control levels. Moreover, two NF- κ B binding sites were identified in GLUT4 promoter pointing out that this gene is regulated by NF- κ B pathway. Together, the present findings demonstrate that atorvastatin has anti-inflammatory effects on adipose tissue of obese mice, which may be important to its local and whole-body insulin sensitization effects.

Keywords: obesity, insulin resistance, inflammation, GLUT4, NF- κ B, statin.

1 INTRODUÇÃO

Obesidade

Há mais de 20 séculos, Hipócrates reconheceu que “*a morte súbita é mais comum em obesos do que em magros*”. De fato, a obesidade é uma doença crônica multifacetada e de genética complexa, que associada às suas co-morbidades, se acompanha de elevada morbidade e mortalidade. Esta doença é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal que traz prejuízo à saúde. A etiologia da obesidade provém do balanço energético positivo entre a ingestão e o gasto calórico, sendo este último composto pela taxa metabólica em repouso (TMR), termogênese e atividade física. O excesso de energia é armazenado sob a forma de triglicerídeo nos adipócitos, que podem aumentar de tamanho e/ou número. O aumento da massa adiposa *per se* leva a mudanças metabólicas, ocasionadas pela aumentada secreção de ácidos graxos e inúmeros peptídeos, contribuindo para o desenvolvimento de diabetes, resistência à insulina (Chan et al., 1994; Colditz et al., 1995), hipertensão, doenças cardiovasculares (Manson et al., 1995), asma, doença da vesícula biliar (Stampfer et al., 1992) e algumas formas de câncer (Manson et al., 1995).

A obesidade é um dos principais componentes da síndrome metabólica, a qual está associada à resistência à insulina e hiperinsulinemia; diminuída tolerância à glicose e diabetes mellitus do tipo 2 (DM2); dislipidemia (hipertrigliceridemia, diminuição do colesterol HDL, aumento do colesterol LDL, aumento de ácidos graxos livres); hipertensão arterial, hipercoagulação (aumento do inibidor do ativador de plasminogênio [PAI]-1 e hiperfibrinogenemia); nefropatia; microalbuminúria e hiperuricemia; além de risco aumentado de doença coronária (Reaven, 1988; DeFronzo; Ferrannini, 1991; Hansen, 1999).

Até duas décadas atrás, as principais funções atribuídas ao tecido adiposo eram: estoque de energia, proteção térmica e mecânica. Somente em 1994, com a descoberta da leptina, o tecido adiposo passou a ser visto como órgão endócrino (Zhang et al., 1994). Na literatura, atualmente, documenta-se a produção pelo tecido adiposo de inúmeras adipocinas com diversas funções biológicas tais como: citocinas clássicas [fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucina (IL)-6, IL-8, IL-1 β , IL10], fatores de crescimento [fator de

transformação do crescimento (TGF)- β], proteínas envolvidas no sistema alternativo do complemento [adipsina; proteína estimuladora de acilação (ASP)], homeostase vascular (PAI-1, fator tecidual), regulação da pressão sanguínea (angiotensinogênio), metabolismo lipídico [proteína ligadora de retinol (RBP)-4; proteína de transferência do éster de colesterol (CEPT)], homeostase da glicose (adiponectina, resistina), angiogênese [fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)] e nas respostas ao estresse e fase aguda [haptoglobina, metalotioneína; proteína C reativa (PCR)], entre outras [proteína amilóide sérica A (SAA), proteína quimotática de monócito (MCP)-1, entre visfatina] (Trayhurn; Wood, 2004). Até o momento, apenas a adiponectina pode ser considerada verdadeira adipocina porque é a única produzida exclusivamente pelos adipócitos.

O tecido adiposo, ademais, é um tecido muito heterogêneo, constituído por diversos tipos celulares como adipócitos maduros e outras células menores (preadipócitos, fibroblastos, células endoteliais e macrófagos) que constituem a fração vascular estromal.

Obesidade e inflamação

Geralmente, a inflamação é descrita como uma resposta do organismo a uma lesão celular ou tecidual, e é caracterizada por dor, rubor, calor e edema. Essa resposta a curto prazo é importante para a reparação do tecido. No entanto, as conseqüências da inflamação a longo prazo, em geral, não são benéficas. Isto ocorre em doenças metabólicas como obesidade e diabetes, nas quais os nutrientes e excedentes metabólicos ativam vias envolvidas na inflamação clássica.

Recentes investigações têm demonstrado que vários componentes da síndrome metabólica estão associados com inflamação, o que tem levado alguns investigadores a sugerirem a síndrome metabólica como uma leve condição inflamatória, e até mesmo a nomeá-la como “síndrome metabólica inflamatória sistêmica” (Das, 2002; Schmidt; Duncan, 2003). Em um estudo prospectivo, Schmidt et al. (1999) notaram uma correlação altamente significativa entre os marcadores de inflamação e componentes da síndrome metabólica, tais como: índice de massa corpórea (IMC) e nível de triglicerídeo. Adicionalmente, em um estudo epidemiológico com indivíduos não diabéticos, Festa et al. (2000) constataram um aumento linear dos níveis de PCR, marcador de fase aguda, com o aumento do número de componentes da síndrome metabólica.

Na obesidade, a atividade secretória pró-inflamatória do adipócito se encontra elevada (Hotamisligil et al., 1995). Diversas evidências apontam para o fato de que a obesidade venha a ser um estado de inflamação crônico. O primeiro relato, descrito por Hotamisligil et al. (1993), destaca uma expressão muito elevada da citocina pró-inflamatória, TNF- α , em adipócitos de animais obesos, os quais obtiveram melhora na resistência à insulina após a neutralização dessa proteína com um receptor solúvel de TNF- α .

A IL-6, outra citocina pró-inflamatória produzida pelo tecido adiposo, estimula a produção de PCR pelo fígado. Os níveis plasmáticos de ambas as proteínas se encontram elevados em indivíduos obesos (Pickup et al., 1997; Yudkin et al., 1999).

Além disso, TNF- α , IL-1, IL-6 e interferon-gamma (IFN- γ) já foram implicadas na indução da resistência à insulina em diversas patologias como câncer, caquexias e infecção severa (Koivisto; Pelkonen; Cantell, 1989; Nelson; Walsh; Sheehan, 1994). No entanto, não se sabe ainda se a inflamação é o evento primário ou secundário em relação a tais desordens. Nesse sentido, outras investigações precisam ser realizadas para o esclarecimento dessa questão.

Obesidade, inflamação e resistência à insulina: vias de sinalização

A insulina inicia sua ação ligando-se ao receptor de insulina (IR), que possui atividade intrínseca tirosina cinase. Esse receptor se autofosforila, além de fosforilar o substrato do receptor de insulina (IRS) em resíduos de tirosina (Kahn; White, 1988), que vai então servir como um sítio de ancoragem para proteínas do tipo SH2 (*Src homology*2), tal como PI3-cinase, PI3-K tipo IA (Escobedo et al., 1991). Essa proteína por sua vez vai fosforilar fosfoinosítídeos de membrana, gerando fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), que vão servir como plataforma para o recrutamento de proteínas contendo domínios PH, tais como serina/treonina cinase B (PKB, também conhecida como Akt) e cinase dependente de 3'-fosfoinosítídeo (PDK 1 e 2) Após PDK ser ancorado à membrana plasmática, esta cinase fosforila PKB, ativando-a (PDK-1 fosforila PKB em Thr308 e PDK-2, em Ser473) (James et al., 1996; Cantley, 2002; Watson et al, 2004). PDK também pode fosforilar em treonina PKC atípica, ativando-a. (Farese, 2002). Akt e PKC atípica, uma vez ativadas, estão envolvidas na translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4), do citossol para a membrana. Para tanto Akt, em resposta ao estímulo com insulina, fosforila a proteína AS160, (Kane et al., 2002). A proteína AS160 tem homologia com membros da família Rab, que são GTPases relevantes na

formação, movimento e fusão de vesículas (Zerial; McBride, 2001). Em adipócitos, a translocação de GLUT4 pode ocorrer de forma independente da atividade da PI3-K. Nessas células o estímulo por insulina leva à formação de um complexo de proteínas Cb1-CAP-APS (Cb1, do inglês, *cellular homolog of the transforming v-Cbl oncogene*; CAP, proteína associada à Cb1 e, APS, proteína adaptadora com homologia a domínios de Pleckstrina e Src) na membrana plasmática que induz o recrutamento de CrkII e C3G (do inglês, *guanylnucleotide exchange factor*), o que, por fim, resulta em ativação de TC10 α , um membro da família Rho-GTPase (Jebailey, 2004). Essa última proteína é responsável pelo remodelamento de actina do citoesqueleto necessário para a translocação de vesículas com GLUT4 (Jiang et al., 2002).

A proteína GLUT4 é expressa principalmente em músculo esquelético e tecido adiposo, e é responsável pelo transporte de glicose estimulado por insulina, sendo por isso de fundamental importância no metabolismo de glicose nesses tecidos por regular a disponibilidade de substrato para a célula (Thorens; Charron; Lodish, 1990). A redução da captação de glicose, em casos de resistência à insulina e obesidade, é associada à diminuição de GLUT4 e é responsável pelo conseqüente aumento da concentração de glicose no plasma (Berger et al., 1989; Machado; Shimizu; Saito, 1993).

Estudos mostram que a maioria dos elementos em *cis* necessários para a regulação do gene GLUT4 estão presentes na região 2,4 kb da região 5'-flanqueadora. O promotor do gene GLUT4 em humanos tem 2 domínios, onde diversos fatores transcrpcionais se ligam. O domínio I está localizado entre as bases -742 e -712 (Zorzano; Palacin; Guma, 2005) e é responsável pela regulação negativa induzida por tratamento crônico de insulina (Cooke; Lane, 1999a) ou cAMP em adipócitos 3T3-L1 (Cooke; Lane, 1999b). Fatores trans-atuantes nesse domínio que reprimem GLUT4 são: NF-1 (do inglês, nuclear factor 1) e O/E-1 (do inglês, *olf/early B cell factor*) (Cooke; Lane, 1999b; Dowell; Cooke, 2002). O domínio II, localizado em -526/-412, é responsável pelo pleno funcionamento do gene GLUT4 (Thai et al., 1998). Esse domínio também é chamado de domínio MEF2 porque contém um sítio de ligação para o fator de transcrição MEF2. A isoforma MEF2A parece ser a isoforma mais expressa em tecido adiposo e também é encontrada em abundância no músculo (Breitbart et al., 1993). Alguns fatores de transcrição reguladores do gene GLUT4 em adipócitos que já foram descritos são: SREBP-1c (do inglês, *Sterol Response Element Binding Protein-1c*), também chamado de ADD-1 (do inglês, *adipocyte determination and differentiation factor-1*) (Im et al., 2006); LXR α (do inglês, *liver X receptor*) (Ross et al., 2002; Dalen et al., 2003); C/EBP- α

(do inglês, *CCAAT/enhancer Binding Protein*) (Hernandez; Teruel; Lorenzo, 2003); e, PPAR- γ (*Peroxisome Proliferators-activated Receptor- γ*) (Armoni et al., 2003). Adicionalmente, alguns raros estudos sugerem que o gene GLUT4 seja regulado negativamente por NF- κ B (Ruan et al., 2002; Silva et al., 2005),

Os antiinflamatórios não esteroidais (salicilatos) são drogas que inicialmente foram demonstrados como inibidores de ciclooxigenase. No final da década de 90, Yin et al. (1998) demonstraram que essas drogas também exercem seus efeitos antiinflamatórios por inibirem IKK- β . Kim et al. (2001) sugeriram o envolvimento da via NF- κ B na resistência à insulina, após verificar o aumento da sensibilidade à insulina em ratos Zucker *fa/fa* e camundongos *ob/ob* tratados com salicilatos; o que já havia sido visto há mais de 20 anos em um estudo em humanos (Arena et al., 1978).

A família do NF- κ B é composta por 5 membros: RelA (p65), NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ B2 (p52/p100), c-Rel e RelB. Ambas as subunidades p50 e p52 são sintetizadas como proteínas precursoras longas, p105 e p100, as quais agem no citossol similarmente à proteína inibidora I κ B, inibindo a atividade de NF- κ B. A forma ativada do NF- κ B é, em geral, um heterodímero composto pela subunidade p65 associada à outra subunidade, p50 ou p52. Na maioria das células, NF- κ B reside no citossol na forma de heterodímero ligado ao inibidor protéico, I κ B. Em mamíferos, há três principais I κ Bs: I κ B α , I κ B β , I κ B ϵ . A ativação de NF- κ B tipicamente envolve a fosforilação de I κ B pelo complexo I κ B cinase, composto por IKK[1]- α , IKK[2]- β e IKK[3]- γ , sendo esta última conhecida por modulador essencial de NF- κ B (NEMO). I κ B ao ser fosforilado fica susceptível à ação da ubiquitina ligase, sendo a seguir degradado e por fim, dissocia-se das subunidades heterodiméricas de NF- κ B. O NF- κ B migra para o núcleo, liga-se a sequências de DNA, conhecidas como sítios κ B, em regiões promotoras de genes alvos de seu controle. NF- κ B regula genes relacionados à apoptose, adesão celular, resposta imune inata e adaptativa, inflamação, estresse celular, remodelamento tecidual. Porém, a expressão desses genes depende também de outras vias de sinalização e fatores de transcrição; e, portanto, os resultados da ativação de NF- κ B dependerão da natureza e do contexto da célula (Li; Verma, 2002; Perkins, 2007).

A observação de que a infusão de TNF- α , IL-1 e endotoxina em ratos induziu a resistência à insulina no tecido muscular (Ling et al., 1994) gerou uma série de investigações em busca dos mecanismos envolvidos na indução da resistência à insulina por citocinas.

Há diferentes vias de ativação do NF- κ B, sendo a mais comum, a via induzida por estímulo pró-inflamatório (TNF α , IL-1, LPS), onde ocorre uma rápida fosforilação da I κ B α em Ser32 e Ser36, e subsequente ubiquitinação pelo proteossomo 26S. Em muitos tipos celulares, I κ B β e I κ B ϵ também são submetidos a fosforilação e degradação, mas com cinética mais lenta. Nessa via clássica de ativação, IKK β é a I κ B cinase predominante (Perkins, 2007). Recentes investigações mostram que o complexo IKK induz a fosforilação em serina de IRS-1 (Gao et al., 2002; Gao et al., 2003), conforme detalhado adiante.

TNF- α é secretado como um precursor ligado a membrana (26 kDa), que é clivado pela enzima conversora do TNF- α , dando origem a forma livre e solúvel de 17 kDa (Gearing et al., 1994). Uma vez gerados, tanto o TNF- α ligado à membrana como o TNF- α livre podem interagir com os receptores TNF (TNFR) 1 e 2. Na obesidade, TNF- α é altamente expresso no tecido adiposo (Hotamisligil et al., 1993; Hotamisligil et al., 1995); no entanto, os níveis séricos dessa proteína não se encontram elevados, sugerindo uma ação parácrina (Socher et al., 1988; Bastard et al., 2002). Os macrófagos, e não os adipócitos, presentes no tecido adiposo são a principal fonte desta citocina no tecido (Weisberg et al., 2003).

TNF- α tem sido considerado um potente mediador da resistência à insulina, porque promove a fosforilação de IRS-1 e IRS-2 em resíduos de serina (Ser) e treonina (Thr) em hepatócitos, adipócitos e células mielóides (Kanety et al., 1995; Peraldi et al., 1996). A fosforilação de IRS-1 em Ser e Thr diminui a capacidade de IRS-1/2 se associar ao receptor de insulina e a subsequente fosforilação em tirosina induzida por insulina (Paz et al., 1997). Em adição aos efeitos inibitórios na via de sinalização da insulina, em linhagem de adipócitos 3T3-L1, a resistência à insulina induzida por tratamento crônico com TNF- α não foi associada com um defeito da sinalização do IR, mas sim com a diminuição das proteínas IRS-1 e GLUT4 (Stephens; LEE; Pilch, 1997). Mais recentemente, um estudo realizado nas mesmas células confirmou a repressão de diversas proteínas envolvidas na sinalização da insulina (IR, IRS-1, Akt e GLUT4) e sugeriu NF- κ B como um provável mediador da repressão de GLUT4 induzida por TNF- α (Ruan et al., 2002).

IL-1 subsiste em duas isoformas, IL-1 α e IL-1 β . Ambas exercem efeitos biológicos similares através do receptor IL-1 tipo 1 (IL-1RI). IL-1 é produzida por adipócitos (Ruan et al., 2003), monócitos, macrófagos, células epiteliais, endoteliais e da glia (Ruan et al., 2003; Matsuki et al., 2003). O estímulo de IL-1R recruta a proteína adaptadora MyD88 e subsequente formação do complexo IRAK, TRAF-6 e IRF-5, que resultará em ativação do complexo IKK e a translocação de NF- κ B para o núcleo (Akira, Uematsu, Takeuchi, 2006).

Em condrócitos, IL-1 β induz o aumento da expressão do mRNA e proteína GLUT-1 e mRNA do GLUT-9 (Shikhman et al., 2001). Adicionalmente, verificou-se o aumento da proteína GLUT-1 e GLUT-3 em cultura de ovário após o tratamento com IL-1 β (KOL et al., 1997).

Na obesidade, outros possíveis fatores além da citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-1 β) poderiam estar conduzindo ao aumento da ativação de NF- κ B, tais como: espécies reativas de oxigênio (EROs), produtos finais de glicação avançada (AGEs), ligantes do receptor *Toll-like* (TLR) e ativação de PKC (Li, 2006; Kretz-Remy, 1996). Todos esses fatores citados que ativam NF- κ B também são capazes de ativar a via da JNK, a qual promove resistência à insulina por mediar a fosforilação de IRS-1 em resíduos de serina (Aguirre et al., 2000; Shoelson; Lee; Golfine, 2006).

IL-6 é produzida não apenas por macrófagos e células mononucleares da periferia, mas também pelo tecido adiposo e muscular. Esta citocina é bastante expressa tanto por adipócitos, como por macrófagos residentes no tecido adiposo (Weiberg et al., 2003). A sinalização intracelular mediada por IL-6 consiste em um complexo formado pelo receptor de IL-6 de 80 kDa (ou a forma solúvel de aproximadamente 50 kDa, sIL-6) e um homodímero transmembrânico, GP130. As tirosina-cinases ativadas, Jak1, Jak2 e Tyk2, associam-se à GP130, promovendo a fosforilação da STAT1 e STAT3 (Heinrich et al., 1998).

O tecido adiposo produz cerca de 10-35% de IL-6 em um indivíduo em repouso, sendo que essa produção aumenta com o aumento da adiposidade (Mohamed-Ali et al., 1997). Além da concentração sérica de IL-6 ser elevada em indivíduos diabéticos e obesos, existe uma correlação positiva entre o conteúdo de IL-6 e a resistência à insulina *in vivo* (Fried; Bunkin; Greenberg, 1998; Bastard et al., 2000, 2002).

Ao contrário de IL-1 β e TNF- α , IL-6 não induz a ativação de JNK, nem de NF- κ B; no entanto, em hepatócitos, foi verificado o efeito sobre a resistência à insulina mediado pelo supressor da sinalização de citocina-3 (SOCS-3), uma proteína que se associa com IR, inibindo assim a auto-fosforilação do mesmo, a fosforilação de IRS em tirosina, a associação de IRS à PI3-cinase, e por fim, a ativação da Akt (Senn et al., 2003). Semelhantemente ao observado em hepatócitos, IL-6 promove a resistência à insulina em adipócitos, por exercer efeito inibitório na transcrição gênica de IRS-1, GLUT-4 e receptor ativado proliferador do peroxissoma-gamma (PPAR- γ) (Rotter; Nagaev; Smith, 2003).

Vários estudos, portanto, sugerem que diversos fatores, especialmente as citocinas pró-inflamatórias, sejam moduladores da sensibilidade tecidual à insulina, fenômeno esse que,

independentemente da regulação da via de sinalização da insulina, pode envolver diretamente a regulação da expressão do gene GLUT4. Entretanto, nem a correlação e muito menos a relação entre citocinas pró-inflamatórias e a expressão do gene GLUT4 *in vivo* foi claramente estabelecida em modelo de resistência à insulina.

Desta maneira, é fundamental a investigação da relação entre inflamação, resistência à insulina e expressão gênica do GLUT4, o que poderá explicar vários mecanismos fisiopatológicos da obesidade e do DM, assim como servir de base para a investigação de medidas preventivas e/ou terapêuticas.

Estatinas (ou vastatinas)

As estatinas são substâncias com a propriedade comum de inibir a síntese de colesterol endocelular em todas as células do organismo, especialmente nos hepatócitos. A inibição ocorre por competição com a enzima limitante da síntese de colesterol, a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, impedindo a transformação da HMG-CoA em ácido mevalônico. Em consequência disso, a síntese de colesterol é reduzida nos hepatócitos, o que conduz a supra-regulação de receptores da lipoproteína de baixa densidade (LDL) (MA et al., 1986). A presença de maior número de receptores LDL determina maior captação de partículas LDL (ricas em colesterol) da circulação, diminuindo a concentração sérica de colesterol. Os receptores de LDL além de internalizar LDL, internalizam também remanescentes de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), ou seja, as lipoproteína de densidade intermediária (IDL), que são capturadas pelo hepatócito, diminuindo assim, os níveis de triglicerídeos na circulação (Grundy, 1988; Mckenney, 2001). Outro possível mecanismo para a diminuição de triglicerídeos pelas estatinas se baseia no fato de que o colesterol é um componente obrigatório para a formação de VLDL pelo fígado e, portanto, a inibição da biossíntese de colesterol limita a disponibilidade do mesmo para a produção e secreção de VLDL (Goh; Heimberg, 1977; Khan; Wilcox; Heimberg, 1989).

Os compostos pertencentes à classe dos inibidores da redutase são: sinvastatina, cerivastatina, lovastatin, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pravastatina. As formas ativas dessas drogas consistem em análogos estruturais do intermediário HMG-CoA. As estatinas diferem quanto à lipofilicidade e permeabilidade tecidual. Em ordem crescente de hidrofiliabilidade, pode-se citar: sinvastatina e cerivastatina, que são as mais lipofílicas; em

seguida, vem a lovastatina, a fluvastatina e atorvastatina, e por fim, as mais hidrofílicas, rosuvastatina e pravastatina.

A eficácia e a farmacologia das estatinas disponíveis encontram-se na tabela a seguir:

Tabela 1. Eficácia e farmacologia das diversas estatinas.

Estatina	Redução de CT (%)	Redução de LDL-C (%)	Aumento de HDL-C (%)	Redução de TG (%)	Metabolismo	Ligação à proteína (%)	T1/2 (h)
Atorvastatina	25-45	26-60	5-13	17-53	CYP3A4	98	13-30
Fluvastatina	16-27	22-36	3-11	12-25	CYP2C9	98	0,5-3
Lovastatina	16-34	21-42	2-10	6-27	CYP3A4	>95	2-4
Pravastatina	16-25	22-34	2-12	15-24	Sulfatação	43-67	2-3
Rosuvastatina	33-46	45-63	8-14	10-35	CYP2C9	88	19
Simvastatina	19-36	26-47	8-16	12-34	CYP3A4	95-98	1-3

Adaptado de Vaughan e Gotto (2003)

Ainda que o benefício clínico do tratamento com estatinas seja primariamente atribuído à redução dos níveis de colesterol, vários estudos têm demonstrado que as estatinas possuem efeitos pleiotrópicos, ou seja, ações generalizadas diferentes do mecanismo de ação primário ao qual foi atribuído à droga. Entre esses efeitos estão: melhora da disfunção endotelial (Mullen et al., 2000; Tan et al., 2002), aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico (Romano et al., 2000), propriedades antioxidantes (Suzumura et al., 1999), inibição de resposta inflamatória (Jialal et al., 2001; Kleemann et al., 2004) e estabilização de placas de aterosclerose (Crisby et al., 2001).

Outro efeito interessante é sobre a resistência à insulina. Enquanto algumas pesquisas demonstraram evidências de melhora da resistência à insulina em virtude do tratamento com estatinas (Wong et al., 2006; Paniagua et al., 2002; Freeman et al., 2001; Paolisso et al., 2000), outras não puderam verificar esse efeito (Nakata et al., 2006; Farrer M et al., 1994; Ohrvall et al., 1995;). Assim, devido às contradições encontradas na literatura, é de suma importância esclarecer quanto ao efeito das estatinas sobre a homeostasia glicêmica, e os potenciais mecanismos envolvidos.

6 CONCLUSÕES

Em conjunto, os resultados obtidos nos animais obesos tratados com atorvastatina evidenciam o potencial terapêutico das estatinas como sensibilizador da insulina.

Com base nos resultados descritos, conclui-se que o tecido adiposo de camundongos obesos e resistentes à insulina apresenta redução da expressão de GLUT4 e aumento da atividade inflamatória (aumento da fosforilação de IKK e expressão de TNF- α e IL-6) estabelecendo uma associação entre obesidade, inflamação e resistência à insulina. O tratamento de animais obesos com atorvastatina reverte o quadro supracitado, o que sugere que os efeitos antiinflamatórios da atorvastatina podem melhorar a resistência à insulina na obesidade.

Adicionalmente, o achado da existência de sítios de ligação NF- κ B no promotor do GLUT4 mostra claramente que a via NF- κ B é importante para a regulação desse gene, especialmente em estados inflamatórios como é o caso da obesidade.

REFERÊNCIAS*

- Abel ED, Peroni O, Kim JK, Kim YB, Boss O, Hadro E, Minnemann T, Shulman GI, Kahn BB. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature*. 2001; 409(6821):729-33.
- Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J Biol Chem*. 2000;275(12):9047-54, 2000.
- Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;24;124(4):783-801.
- Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J Biol Chem*. 2000;275(12):9047-54.
- Andrews NC, Faller DV. A rapid micropreparation technique for extraction of DNA-binding proteins from limiting numbers of mammalian cells. *Nucleic Acids Res*. 1991;19(9):2499.
- Aljada A, Ghanim H, Assian E, Dandona P. Tumor necrosis factor-alpha inhibits insulin-induced increase in endothelial nitric oxide synthase and reduces insulin receptor content and phosphorylation in human aortic endothelial cells. *Metabolism*. 2002;51(4):487-91.
- Arena FP, Dugowson C, Saudek CD. Salicylate-induced hypoglycemia and ketoacidosis in a nondiabetic adult. *Arch Intern Med*. 1978; 138(7):1153-4.
- Arner P, Einarsson K, Backman L, Nilsell K, Lerea KM, Livingston JN. Studies of liver insulin receptors in non-obese and obese human subjects. *J Clin Invest*. 1983; 72(5):1729-36.
- Armoni M, Kritz N, Harel C, Bar-Yoseph F, Chen H, Quon MJ, Karnieli E. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma represses GLUT4 promoter activity in primary adipocytes, and rosiglitazone alleviates this effect. *J Biol Chem*. 2003;278(33):30614-23.
- Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM, Wynshaw-Boris A, Poli G, Olefsky J, Karin M. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med*. 2005;191-8.
- Austin RL, Rune A, Bouzakri K, Zierath Jr, Krook A. siRNA-mediated reduction of inhibitor of nuclear factor-kappaB kinase prevents tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetes*. 2008;57(8):2066-73.
- Bashan N, Dorfman K, Tarnovscki T, Harman-Boehm I, Liberty IF, Blüher M, Ovadia S, Maymon-Zilberstein T, Potashnik R, Stumvoll M, Avinoach E, Rudich A. Mitogen-activated protein kinases, inhibitory-kappaB kinase, and insulin signaling in human omental versus subcutaneous adipose tissue in obesity. *Endocrinology*. 2007;148(6):2955-62.
- Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3338-42.
- Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2084-9.
- Berger J, Biswas C, Vicario PP, Strout HV, Saperstein R, Pilch PF. Decreased expression of the insulin-responsive glucose transporter in diabetes and fasting. *Nature*. 1989;340(6228):70-72.

* De acordo com:

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journal: sample references. Available from: <http://www.icmje.org> [2007 May 22].

- Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatoni V, Corgnati A, Muggeo M. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989;68:374-378.
- Breitbart RE, Liang CS, Smoot LB, Laheru DA, Mahdavi V, Nadal-Ginard B. A fourth human MEF2 transcription factor, hMEF2D, is an early marker of the myogenic lineage. *Development.* 1993;118(4):1095-106.
- Brozinick JT JR, Mccoid SC, Reynolds TH, Nardone NA, Hargrove DM, Stevenson RW, Cushman SW, Gibbs EM. GLUT4 overexpression in db/db mice dose-dependently ameliorates diabetes but is not a lifelong cure. *Diabetes.* 2001;50(3):593-600.
- Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, Shoelson SE. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med.* 2005;183-90.
- Cancello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, Coupaye M, Pelloux V, Hugol D, Bouillot JL, Bouloumié A, Barbatelli G, Cinti S, Svensson Pa, Barsh Gs, Zucker Jd, Basdevant A, Langin D, Clément K. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes.* 2005;54(8):2277-86.
- Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science.* 2002;296(5573):1655-7.
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care.* 1994;17:961-969.
- Christiansen T, Richelsen B, Bruun JM. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(1):146-50.
- Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005;46(11):2347-55.
- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med.* 1995;122:481-486.
- Cooke DW, Lane MD. The transcription factor nuclear factor I mediates repression of the GLUT4 promoter by insulin. *J Biol Chem.* 1999;274(18):12917-24a.
- Cooke DW, Lane MD. Transcription factor NF1 mediates repression of the GLUT4 promoter by cyclic-AMP. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;260(3):600-4b.
- Craig BW, Garthwaite SM, Holloszy JO. Adipocyte insulin resistance: effects of aging, obesity, exercise, and food restriction. *J Appl Physiol.* 1987;62(1):95-100.
- Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation.* 2001;103(7):926-33.
- Dalen KT, Ulven SM, Bamberg K, Gustafsson JA, Nebb HI. Expression of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 in adipocytes is dependent on liver X receptor alpha. *J Biol Chem.* 2003;278(48):48283-91.
- Das Un. Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med.* 2002; 227(11):989-997.
- De Carvalho Papa P, Vargas AM, da Silva JL, Nunes MT, Machado UF. GLUT4 protein is differently modulated during development of obesity in monosodium glutamate-treated mice. *Life Sci.* 2002;67(16):1917-28.

- DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 1981;30(12):1000-7.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin Resistance. A multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-194.
- Devaraj S, Chan E, Jialal I. Direct demonstration of an antiinflammatory effect of simvastatin in subjects with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4489-96.
- Dichtl W, Dulak J, Frick M, Alber HF, Schwarzacher Sp, Ares Mp, Nilsson J, Pachinger O, Weidinger F. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(1):58-63.
- Dobashi K, Araki S, Kubo K, Kawagoe R, Yamamoto Y, Shirahata A. Hydroxymethylglutaryl--CoA reductase inhibitor inhibits induction of nitric oxide synthase in 3T3--L1 preadipocytes. *Life Sci*. 2008;82(1-2):85-90.
- Dowell P, Cooke DW. Olf-1/early B cell factor is a regulator of glut4 gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem*. 2002;277(3):1712-8.
- Escobedo JA, Navankasattusas S, Kavanaugh WM, Milfay D, Fried VA, Williams LT. cDNA cloning of a novel 85 kd protein that has SH2 domains and regulates binding of PI3-kinase to the PDGF beta-receptor. *Cell*. 1991;65(1):75-82.
- Ezaki O. Regulatory elements in the insulin-responsive glucose transporter (GLUT4) gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;241(1):1-6.
- Fabres-Machado U, Saito M. The effect of adipose cell size on the measurement of GLUT 4 in white adipose tissue of obese mice. *Braz J Med Biol Res*. 1995;28(3):369-76.
- Farese RV. Function and dysfunction of aPKC isoforms for glucose transport in insulin-sensitive and insulin-resistant states. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283(1):E1-11.
- Farrer M, Winocour PH, Evans K, Neil HA, Laker MF, Kesteven P, Alberti KG. Simvastatin in non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect on serum lipids, lipoproteins and haemostatic measures. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994;23(2):111-9.
- Felig P, Wahren J, Hendler R, Brundin T. Splanchnic glucose and amino acid metabolism in obesity. *J Clin Invest*. 1994;53(2):582-90.
- Festa A, D'agostino R JR, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000;102(1):42-47.
- Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, Mckillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001;103(3):357-62.
- Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):847-50.
- Friedman JE, Sherman WM, Reed MJ, Elton CW, Dohm GL. Exercise training increases glucose transporter protein GLUT-4 in skeletal muscle of obese Zucker (fa/fa) rats. *FEBS Lett*. 1990;30;268(1):13-6.
- Friedman JE, de Venté JE, Peterson RG, Dohm GL. Altered expression of muscle glucose transporter GLUT-4 in diabetic fatty Zucker rats (ZDF/Drt-fa). *Am. J. Physiol*. 1991;261(6 Pt 1):E782-8.

- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752-61.
- Gao Z, Hwang D, Bataille F, Lefevre M, York D, Quon MJ, Ye J. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. *J Biol Chem*. 2002; 277(50):48115-48121.
- Gao Z, Zuberi A, Quon MJ, Dong Z, YE J. Aspirin inhibits serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 in tumor necrosis factor-treated cells through targeting multiple serine kinases. *J Biol Chem*. 2003;278(27):24944-50.
- Gao Z, Zhang X, Zuberi A, Hwang D, Quon MJ, Lefevre M, Ye J. Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol*. 2004;18(8):2024-34.
- Gearing AJ, Beckett P, Christodoulou M, Churchill M, Clements J, Davidson AH, Drummond AH, Galloway WA, Gilbert R, Gordon JL, et al. Processing of tumour necrosis factor-alpha precursor by metalloproteinases. *Nature*. 1994;370(6490):555-557.
- Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P, Dandona P. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation*. 2004;110(12):1564-71.
- Gilmore TD. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. *Oncogene*. 2006;25(51):6680-4.
- Goh EH, Heimberg M. Effects of free fatty acids on activity of hepatic microsomal 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and on secretion of triglyceride and cholesterol by liver. *J Biol Chem*. 1977;252(9):2822-6.
- Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti S, Granzotto M, Vettor R, Camastra S, Ferrannini E. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes*. 2002;51(1):144-51.
- Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, Goodyear LJ, Kraegen EW, White MF, Shulman GI. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*. 1999;48(6):1270-4.
- Grundey SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1988;319(1):24-33.
- Hainault I, Guerre-Millo M, Guichard C, Lavau M. Differential regulation of adipose tissue glucose transporters in genetic obesity(fatty rat. Selective increase in the adipose cell/muscle glucose transporter(GLUT 4) expression. *J. Clin. Invest*. 1991;87(3):1127-31.
- Halpern A, Matos AFG, Suplicy HL, Manari HC, Zanella MT, editors. *Obesidade*. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. p. 115-130.
- Hansen BC. The metabolic syndrome X. *Ann NY Acad Sci*. 1999;892:1-24.
- Hernandez R, Teruel T, Lorenzo M. Insulin and dexamethasone induce GLUT4 gene expression in foetal brown adipocytes: synergistic effect through CCAAT/enhancer-binding protein alpha. *Biochem J*. 2003;372(Pt 2):617-24.
- Hilgendorff A, Muth H, Parviz B, Staubitz A, Haberbosch W, Tillmanns H, Hölschermann H. Statins differ in their ability to block NF-kappaB activation in human blood monocytes. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003;41(9):397-401.
- Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis and obesity. *Prog Lipid Res*. 1989;28(2):67-115.
- Heinrich PC, Behrmann I, Muller-Newen G, Schaper F, Graeve L. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J*. 1998;334 (Pt 2):297-314.
- Hoff J. Methods of blood collection in the mouse. *Lab Animal*. 2000;29(10):47-53.

- Hoffmann A, Natoli G, Ghosh G. Transcriptional regulation via the NF-kappaB signaling module. *Oncogene*. 2006;25(51):6706-16.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87-91.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2409-15.
- Hotamisligil GS, Arner P, Atkinson RL, Spiegelman BM. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 1997;46(3):451-5.
- Hume DA, Ross IL, Himes SR, Sasmono RT, Wells CA, Ravasi T. The mononuclear phagocyte system revisited. *J Leukoc Biol*. 2002;72(4):621-7.
- Im SS, Kwon SK, Kang SY, Kim TH, Kim HI, Hur MW, Kim KS, Ahn YH. Regulation of GLUT4 gene expression by SREBP-1c in adipocytes. *Biochem J*. 2006; 399(1):131-9.
- Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkappaB-alpha. *Diabetes*. 2002;51(7):2005-11.
- James DE, Burleigh KM, Kraegen EW. Time dependence of insulin action in muscle and adipose tissue in the rat in vivo. An increasing response in adipose tissue with time. *Diabetes*. 1985;34(10):1049-54.
- James SR, Downes CP, Gigg R, Grove SJ, Holmes AB, Alessi DR. Specific binding of the Akt-1 protein kinase to phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate without subsequent activation. *Biochem J*. 1996;315 (Pt 3):709-713.
- Jeanrenaud B. Hyperinsulinemia in obesity syndromes: its metabolic consequences and possible etiology. *Metabolism*. 1978;27(12 Suppl 2):1881-92.
- Jebailey L, Rudich A, Huang X, di Ciano-Oliveira C, Kapus A, Klip A. Skeletal muscle cells and adipocytes differ in their reliance on TC10 and Rac for insulin-induced actin remodeling. *Mol Endocrinol*. 2004;18(2):359-72.
- Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001; 103(15):1933-5.
- Jiang ZY, Chawla A, Bose A, Way M, Czech MP. A phosphatidylinositol 3-kinase-independent insulin signaling pathway to N-WASP/Arp2/3/F-actin required for GLUT4 glucose transporter recycling. *J Biol Chem*. 2002;277(1):509-15.
- Jinnouchi Y, Yamagishi S, Takeuchi M, et al. Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation end products in patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Med*. 2006;6:191-3.
- Juge-Aubry CE, Somme E, Giusti V, Pernin A, Chicheportiche R, Verdumo C, Rohner-Jeanrenaud F, Burger D, Dayer JM, Meier CA. Adipose tissue is a major source of interleukin-1 receptor antagonist: upregulation in obesity and inflammation. *Diabetes*. 2003;52(5):1104-10.
- Kane S, Sano H, Liu SC, Asara JM, Lane WS, Garner CC, Lienhard GE. A method to identify serine kinase substrates. Akt phosphorylates a novel adipocyte protein with a Rab GTPase-activating protein (GAP) domain. *J Biol Chem*. 2002;277(25):22115-8.
- Kanety H, Feinstein R, Papa MZ, Hemi R, Karasik A. Tumor necrosis factor alpha-induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1). Possible mechanism for suppression of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem*. 1995; 270(40):23780-23784.
- Kahn CR, White MF. The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. *J Clin Invest*. 1988;82(4):1151-1156.

- Keaney JF JR, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(3):434-9.
- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(5):E745-51.
- Khan B, Wilcox HG, Heimberg M. Cholesterol is required for secretion of very-low-density lipoprotein by rat liver. *Biochem J.* 1989;258(3):807-16.
- Kim JK, Kim YJ, Fillmore JJ, Chen Y, Moore I, Lee J, Yuan M, Li ZW, Karin M, Perret P, Shoelson SE, Shulman GI. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest.* 2001;108(3):437-446.
- Kita T, Brown MS, Goldstein JL. Feedback regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in livers of mice treated with mevinolin, a competitive inhibitor of the reductase. *J Clin Invest.* 1980;66(5):1094-100.
- Kleemann R, Verschuren L, De Rooij BJ, Lindeman J, De Maat MM, Szalai AJ, Princen HM, Kooistra T. Evidence for anti-inflammatory activity of statins and PPAR α activators in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured human hepatocytes in vitro. *Blood.* 2004;103(11):4188-94.
- Koivisto VA, Pelkonen R, Cantell K. Effect of interferon on glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes.* 1989;38(5):641-647.
- Kol S, Ben-Shlomo I, Ruutinen K, Ando M, Davies-Hill TM, Rohan RM, Simpson IA, Adashi EY. The midcycle increase in ovarian glucose uptake is associated with enhanced expression of glucose transporter 3. Possible role for interleukin-1, a putative intermediary in the ovulatory process. *J Clin Invest.* 1997;99(9):2274-2283.
- Kretz-Remy C, Mehlen P, Mirault ME, Arrigo AP. Inhibition of I κ B- α phosphorylation and degradation and subsequent NF- κ B activation by glutathione peroxidase overexpression. *J Cell Biol.* 1996;133(5):1083-93.
- Lacasa D, Taleb S, Keophiphath M, Miranville A, Clement K. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology.* 2007;148(2):868-77.
- Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J Biol Chem.* 2001;276(20):16683-9.
- Li L. RAGE on the Toll Road? *Cellular & Molecular Immunology.* 2006;3(5):351-358.
- Li Q, Verma IM. NF- κ B regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(10):725-734.
- Li Y, Schwabe RF, Devries-Seimon T, Yao PM, Gerbod-Giannone MC, Tall AR, Davis RJ, Flavell R, Brenner DA, Tabas I. Free cholesterol-loaded macrophages are an abundant source of tumor necrosis factor- α and interleukin-6: model of NF- κ B- and map kinase-dependent inflammation in advanced atherosclerosis. *J Biol Chem.* 2005;280(23):21763-72.
- Liu A, Hoffman PW, Lu W, Bai G. NF- κ B site interacts with Sp factors and up-regulates the NR1 promoter during neuronal differentiation. *J Biol Chem.* 2004;279(17):17449-58.
- Ling PR, Bistrian BR, Mendez B, Istfan NW. Effects of systemic infusions of endotoxin, tumor necrosis factor, and interleukin-1 on glucose metabolism in the rat: relationship to endogenous glucose production and peripheral tissue glucose uptake. *Metabolism.* 1994;43(3):279-284.

- Lorden JF, Caudle A. Behavioral and endocrinological effects of single injections of monosodium glutamate in the mouse. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 1986;8(5):509-19.
- Lönnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med*. 1995;1(9):950-3.
- Ma PT, Gil G, Sudhof TC, Bilheimer DW, Goldstein JL, Brown MS. Mevinolin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of hamsters and rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83(21):8370-4.
- Machado Uf, Shimizu Y, Saito M. Decreased glucose transporter (GLUT 4) content in insulin-sensitive tissues of obese aurothioglucose- and monosodium glutamate-treated mice. *Horm Metab Res*. 1993;25(9):462-465.
- Macho L, Jezova D, Zorad S, Fickova M. Postnatal monosodium glutamate treatment results in attenuation of corticosterone metabolic rate in adult rats. *Endocr Regul*. 1999;33(2):61-7.
- Maiter D, Underwood LE, Martin JB, Koenig JJ. Neonatal treatment with monosodium glutamate: effects of prolonged growth hormone (GH)-releasing hormone deficiency on pulsatile GH secretion and growth in female rats. *Endocrinology*. 1991;128(2):1100-6.
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995;333:677-685.
- Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gómez-Hernández A, Muñoz-García B, Vega M, Serrano J, Ortega L, Hernández G, Tuñón J, Egido J. Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month. *Stroke*. 2005;36(8):1796-800.
- Matsuki T, Horai R, Sudo K, Iwakura Y. IL-1 plays an important role in lipid metabolism by regulating insulin levels under physiological conditions. *J Exp Med*. 2003;198(6):877-888.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
- Mckenney JM. Lipid management: tools for getting to the goal. *Am J Manag Care*. 2002;7(9 Suppl):S299-306.
- Methe H, Kim Jo, Kofler S, Nabauer M, Weis M. Statins decrease Toll-like receptor 4 expression and downstream signaling in human CD14+ monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(7):1439-45.
- Mohamed-ALI V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4196-4200.
- Morton NM, Paterson JM, Masuzaki H, Holmes MC, Staels B, Fievet C, Walker BR, Flier JS, Mullins JJ, Seckl JR. Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice. *Diabetes*. 2004;53(4):931-938.
- Mullen MJ, Wright D, Donald AE, Thorne S, Thomson H, Deanfield JE. Atorvastatin but not L-arginine improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):410-6.
- Murdoch C, Giannoudis A, Lewis CE. Mechanisms regulating the recruitment of macrophages into hypoxic areas of tumors and other ischemic tissues. *Blood*. 2004;104(8):2224-34.
- Nakai T, Tamai T, Takai H, Hayashi S, Fujiwara R, Miyabo S. Decreased ketonaemia in the monosodium glutamate-induced obese rats. *Life Sci*. 1986;2;38(22):2009-13.
- Nakajima H, Tochino Y, Fujino-Kurihara H, Yamada K, Gomi M, Tajima K, Kanaya T, Miyazaki A, Miyagawa J, Hanafusa T. Decreased incidence of diabetes mellitus by monosodium glutamate in the non-obese diabetic (NOD) mouse. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1985;50(2):251-7.

- Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia*. 2006;49(8):1881-92.
- Nelson KA, Walsh D, Sheehan FA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *J Clin Oncol*. 1994;12(1):213-225.
- Nemeroff CB, Konkol RJ, Bisette G, Youngblood W, Martin Jb, Brazeau P, Rone MS, Prange AJ JR, Breese GR, Kizer JS. Analysis of the disruption in hypothalamic-pituitary regulation in rats treated neonatally with monosodium L-glutamate (MSG): evidence for the involvement of tuberoinfundibular cholinergic and dopaminergic systems in neuroendocrine regulation. *Endocrinology*. 1997;101(2):613-22.
- Ohrvall M, Lithell H, Johansson J, Vessby B. A comparison between the effects of gemfibrozil and simvastatin on insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. *Metabolism*. 1995;44(2):212-7.
- Olney JW. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*. 1969;164(880):719-21.
- Ortego M, Bustos C, Hernández-Presa Ma, Tuñón J, Díaz C, Hernández G, Egido J. Atorvastatin reduces NF-kappaB activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis*. 1999;147(2):253-61.
- Packard, CJ. Evolution of the HMG CoA reductase inhibitors (statins) in cardiovascular medicine. *Br J Cardiol*. 2004;11(2):129-136.
- Paniagua JA, LOPEZ-Miranda J, Escribano A, Berral FJ, Marin C, Bravo D, Paz-Rojas E, Gomez P, Barcos M, Moreno JA, Perez-Jimenez F. Cerivastatin improves insulin sensitivity and insulin secretion in early-state obese type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(8):2596-603.
- Paolisso G, Barbagallo M, Petrella G, Ragno E, Barbieri M, Giordano M, Varricchio M. Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2000;150(1):121-7.
- Papa PC, Seraphim PM, Machado UF. Loss of weight restores GLUT 4 content in insulin-sensitive tissues of monosodium glutamate-treated obese mice. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(11):1065-1070.
- Paz K, Hemi R, Leroith D, Karasik A, Elhanany E, Kanety H, Zick Y. A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem*. 1997;272(47):29911-29918.
- Peraldi P, Hotamisligil GS, Buurman WA, White MF, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibits insulin signaling through stimulation of the p55 TNF receptor and activation of sphingomyelinase. *J Biol Chem*. 1996;271(22):13018-13022.
- Permana PA, Menge C, Reaven PD. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;341(2):507-14.
- Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(1):49-62.
- Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 1997;40:1286-1292.
- Planavila A, Sánchez Rm, Merlos M, Laguna Jc, Vázquez-Carrera M. Atorvastatin prevents peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) downregulation in lipopolysaccharide-stimulated H9c2 cells. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1736(2):120-7.

Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science*. 1998;282(5396):2085-8.

Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1802-12.

Reaven, GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595-607.

Rogers P, Webb GP. Estimation of body fat in normal and obese mice. *Br J Nutr*. 1980;43(1):83-6.

Romano M, Mezzetti A, Marulli C, Ciabattini G, Febo F, Di Ienno S, Roccaforte S, Vigneri S, Nubile G, Milani M, Davì G. Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide. *J Investig Med*. 2000;48(3):183-9.

Ross SE, Erickson RL, Gerin I, Derosé PM, Bajnok L, Longo KA, Misek DE, Kuick R, Hanash SM, Atkins KB, Andresen SM, Nebb HI, Madsen L, Kristiansen K, Macdougald OA. Microarray analyses during adipogenesis: understanding the effects of Wnt signaling on adipogenesis and the roles of liver X receptor alpha in adipocytes metabolism. *Mol Cell Biol*. 2002;22(16):5989-99.

Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*. 2003;278(46):45777-84.

Ruan H, Hacohen N, Golub TR, Van Parijs L, Lodish HF. Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory. *Diabetes*. 2002;51(5):1319-36.

Ruan H, Zarnowski MJ, Cushman SW, Lodish HF. Standard isolation of primary adipose cells from mouse epididymal fat pads induces inflammatory mediators and down-regulates adipocyte genes. *J Biol Chem*. 2003;278(48):47585-93.

Rudich A, Tirosch A, Potashnik R, Hemi R, Kanety H, Bashan N. Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*. 1998;47(10):1562-9.

Saijonmaa O, Nyman T, Stewen P, Fyhrquist F. Atorvastatin completely inhibits VEGF-induced ACE upregulation in human endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(6):H2096-102.

Salans Lb, Knittle JI, Hirsch J. The role of adipose cell size and adipose tissue insulin sensitivity in the carbohydrate intolerance of human obesity. *J Clin Invest*. 1968;47(1):153-65.

Salans Lb, Dougherty JW. The effect of insulin upon glucose metabolism by adipose cells of different size. Influence of cell lipid and protein content, age, and nutritional state. *J Clin Invest*. 1971;50(7):1399-410.

Sambrook J, Fritsch Ef, Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*; 2.ed. New York: Cold Spring Laboratory, 1989. Extraction, Purification, and Analysis of messenger RNA from Eukaryotic Cells.

Satoh K, Keimatsu N, Kanda M, Kasai T, Takaguri A, Sun F, Ichihara K. HMG-CoA reductase inhibitors do not improve glucose intolerance in spontaneously diabetic Goto-Kakizaki rats. *Biol Pharm Bull*. 2005;28(11):2092-5.

Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, Azambuja MI, Tracy RP, Heiss G. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet*. 1999;353(9165):1649-1652.

Schmidt MI, Duncan BB. Diabetes: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(9):1120-1130.

Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furlanetto RW, Mooney RA. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem*. 2003;278(16):13740-13746.

- Shikhman AR, Brinson DC, Valbracht J, Lotz MK. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. *J Immunol*. 2001;167(12):7001-7008.
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793-801.
- Silva JL, Giannocco G, Furuya DT, Lima GA, Moraes PA, Nachev S, Bordin S, Britto LR, Nunes MT, Machado UF. NF-kappaB, MEF2A, MEF2D and HIF1-a involvement on insulin- and contraction-induced regulation of GLUT4 gene expression in soleus muscle. *Mol Cell Endocrinol*. 2005;240(1-2):82-93.
- Sironi L, Banfi C, Brioschi M, Gelosa P, Guerrini U, Nobili E, Gianella A, Paoletti R, Tremoli E, Cimino M. Activation of NF-kB and ERK1/2 after permanent focal ischemia is abolished by simvastatin treatment. *Neurobiol Dis*. 2006;22(2):445-51.
- Socher SH, Martinez D, Craig JB, Kuhn JG, Oliff A. Tumor necrosis factor not detectable in patients with clinical cancer cachexia. *J Natl Cancer Inst*. 1988;80(8):595-8.
- Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992;55:652-658.
- Steensberg A, Fischer CP, Sacchetti M, Keller C, Osada T, Schjerling P, Van Hall G, Febbraio MA, Pedersen BK. Acute interleukin-6 administration does not impair muscle glucose uptake or whole-body glucose disposal in healthy humans. *J Physiol*. 2003;548(Pt 2):631-638.
- Stenbit AE, Tsao TS, Li J, Burcelin R, Geenen DL, Factor SM, Houseknecht K, Katz EB, CHARRON MJ. GLUT4 heterozygous knockout mice develop muscle insulin resistance and diabetes. *Nat Med*. 1997;3(10):1096-101.
- Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem*. 1997;272(2):971-76.
- Suzuki M, Kakuta H, Takahashi A, Shimano H, Tada-Iida K, Yokoo T, Kihara R, Yamada N. Effects of atorvastatin on glucose metabolism and insulin resistance in KK/Ay mice. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(2):77-84.
- Suzumura K, Yasuhara M, Tanaka K, Suzuki T. Protective effect of fluvastatin sodium (XU-62-320), a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor, on oxidative modification of human low-density lipoprotein in vitro. *Biochem Pharmacol*. 1999;57(6):697-703.
- Tan KC, Chow WS, Tam SC, Ai VH, Lam CH, Lam KS. Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;87(2):563-8.
- Thai MV, Guruswamy S, Cao KT, Pessin JE, Olson AL. Myocyte enhancer factor 2 (MEF2)-binding site is required for GLUT4 gene expression in transgenic mice. Regulation of MEF2 DNA binding activity in insulin-deficient diabetes. *J Biol Chem*. 1998;273(23):14285-92.
- Thorens B, Charron MJ, Lodish HF. Molecular physiology of glucose transporters. *Diabetes Care*. 1990;13(3):209-218.
- Tirosh A, Potashnik R, Bashan N, Rudich A. Oxidative stress disrupts insulin-induced cellular redistribution of insulin receptor substrate-1 and phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes. A putative cellular mechanism for impaired protein kinase B activation and GLUT4 translocation. *J Biol Chem*. 1999;274(15):10595-602.
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92(3):347-55.

- Unoki H, Bujo H, Yamagishi S, Takeuchi M, Imaizumi T, Saito Y. Advanced glycation end products attenuate cellular insulin sensitivity by increasing the generation of intracellular reactive oxygen species in adipocytes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76(2):236-44.
- Vaughan CJ, Gotto AM JR. Update on statins: 2003. *Circulation.* 2004;110(7):886-92.
- Virkamäki A, Korshennikova E, Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Goto T, Halavaara J, Häkkinen Am, Yki-Järvinen H. Intramyocellular lipid is associated with resistance to in vivo insulin actions on glucose uptake, antilipolysis, and early insulin signaling pathways in human skeletal muscle. *Diabetes.* 2001;50(10):2337-43.
- Wassmann S, Laufs U, Müller K, Konkol C, ahlbory K, Bäumer At, Linz W, Böhm M, Nickenig G. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(2):300-5.
- Watson RT, Kanzaki M, Pessin JE. Regulated membrane trafficking of the insulin-responsive glucose transporter 4 in adipocytes. *Endocr Rev.* 2004;25(2):177-204.
- 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):1796-808.
- Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, Charo I, Leibel RL, Ferrante AW JR. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest.* 2006;116(1):115-24.
- Wong V, Stavar L, Szeto L, Uffelman K, Wang CH, Fantus IG, Lewis GF. Atorvastatin induces insulin sensitization in Zucker lean and fatty rats. *Atherosclerosis.* 2006;184(2):348-55.
- Wu Z, Xie Y, Morrison RF, Bucher NL, Farmer SR. PPARgamma induces the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the absence of C/EBPalpha during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes. *J Clin Invest.* 1998;101(1):22-32.
- Yin MJ, Yamamoto Y, Gaynor RB. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I(kappa)B kinase-beta. *Nature.* 1998;396(6706):77-80.
- Yoshida T, , Yamagishi S, , Nakamura K, , Matsui T, , Imaizumi T, , Takeuchi M, , Makino T, , Shimizu T, , Sata M. Atorvastatin Inhibits Advanced Glycation End Products (AGE)-Induced C-Reactive Expression in Hepatoma Cells by Suppressing Reactive Oxygen Species Generation Vascular Disease Prevention. 2007;4(3): 213-16.
- Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(4):972-8.
- Zerial M, McBride H. Rab proteins as membrane organizers. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001;2(2):107-17.
- 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(6505):425-32.
- Zorzano A, Palacín M, Gumà A. Mechanisms regulating GLUT4 glucose transporter expression and glucose transport in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand.* 2005;183(1):43-58.