

DOI: 10.13376/j.cbls/2022038

文章编号: 1004-0374(2022)03-0324-08

运动介导microRNAs改善慢性炎症及骨骼肌胰岛素抵抗的研究进展

李楠¹, 史海燕¹, 周越^{1,2*}

(1 北京体育大学运动人体科学学院, 北京 100084; 2 北京体育大学运动与体质健康教育重点实验室, 北京 100084)

摘要: 慢性炎症是引发骨骼肌胰岛素抵抗的主要原因, 而运动是调节骨骼肌胰岛素抵抗及维持全身葡萄糖稳态的有效手段之一。microRNAs (miRNAs) 作为运动过程中机体发生变化的潜在生物标志物, 其表达不仅参与调节骨骼肌增殖、分化等重要过程, 而且与骨骼肌葡萄糖摄取及胰岛素抵抗发生发展也密切相关。但运动如何调控骨骼肌慢性炎症和胰岛素抵抗, 以及 miRNAs 在其中的调控机制尚不明确。该文梳理了近年来国内外有关运动调节 miRNAs 表达改善慢性炎症, 以及运动改善胰岛素抵抗的研究进展, 为进一步揭示运动防治糖尿病等慢性疾病的机制提供新的研究思路。

关键词: 骨骼肌; 慢性炎症; 胰岛素抵抗; microRNAs; 运动

中图分类号: G804.2; [G804.5] **文献标志码:** A

Research progress on the role of microRNAs in exercise improving chronic inflammation and skeletal muscle insulin resistance

LI Nan¹, SHI Hai-Yan¹, ZHOU Yue^{1,2*}

(1 School of Kinesiology, Beijing Sport University, Beijing 100084, China; 2 Key Laboratory of Physical Fitness and Exercise, Ministry of Education, Beijing Sport University, Beijing 100084, China)

Abstract: Chronic inflammation of skeletal muscle is the main cause of insulin resistance, while exercise is one of the effective means to regulate chronic inflammation and insulin resistance. Recent studies showed that microRNAs (miRNAs) can be used as potential biomarkers for adaptive changes in response to exercise. Meanwhile, miRNAs are important regulators of the proliferation and differentiation of skeletal muscle cells, and the regulation of expression levels is strongly associated with insulin resistance in skeletal muscle. However, it is not clear if exercise regulates inflammation in skeletal muscle by epigenetic mechanisms and how the miRNAs are involved in regulating inflammation and insulin resistance. Here, this review focuses on the recent progress in exercise that improves chronic inflammation and insulin resistance through miRNAs providing a scientific basis for exercise for the prevention and treatment of chronic diseases.

Key words: skeletal muscle; chronic inflammation; insulin resistance; microRNAs; exercise

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种常见的慢性疾病, 其发病机理复杂多样。胰岛素抵抗是指体内周围组织对胰岛素的敏感性降低, 骨骼肌、脂肪等对胰岛素不敏感, 发生了抵抗^[1]。流行病学研究显示胰岛素抵抗存在于糖尿病前期状态, 通常发病时间早于糖尿病很多年, 其被证明是引起 T2DM 的重要原因之一^[2]。而脂代谢异常导致

脂肪异位分布、过度堆积而造成骨骼肌的慢性炎症, 是产生胰岛素抵抗的主要因素, 但骨骼肌的慢性炎症如何引起胰岛素抵抗的机理尚不明确。因此,

收稿日期: 2021-09-14; 修回日期: 2021-10-14

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项基金(20211011)

*通信作者: E-mail: zhouy@bsu.edu.cn

亟需骨骼肌慢性炎症与胰岛素抵抗的关系研究来为T2DM的防治提供理论支撑。

肥胖是产生胰岛素抵抗的重要原因,这主要是由于脂代谢异常等因素致使骨骼肌发生慢性炎症,导致骨骼肌组织免疫细胞浸润和促炎因子激活增加,同时呈现骨骼肌胰岛素抵抗状态^[3-4],而长期的胰岛素抵抗状态是导致T2DM的主要原因。近年来,越来越多的研究指出,运动是改善T2DM等慢性疾病的有效手段之一,但是其如何通过调节骨骼肌慢性炎症进而提高骨骼肌胰岛素敏感性的内在调控机理并未完全阐明。近年来研究表明microRNAs(miRNAs)在葡萄糖和脂质代谢中发挥重要作用^[5],miRNAs主要是通过稳定靶向作用于mRNA,参与基因转录后的表达调控,但其具体调控机制尚未完全理清,并且运动是否可以通过miRNAs改善慢性炎症及胰岛素抵抗尚不明确。因此,本文通过对国内外文献的整理研究,探讨运动介导miRNAs改善慢性炎症及胰岛素抵抗的作用机制,试图进一步理解2型糖尿病的发病机制,理清运动对2型糖尿病的作用机理,为运动作为一种慢性疾病防治手段提供有效的理论依据。

1 炎症与胰岛素抵抗

2型糖尿病的发病主要受到遗传、肥胖、环境等因素的影响,是一种病因复杂的代谢疾病。目前已知的产生2型糖尿病的原因主要包括遗传、肥胖、组织胰岛素抵抗、胰岛功能障碍、氧化应激等^[6]。在肥胖情况下,机体通常会发生免疫细胞浸润组织,产生慢性低度炎症,进而产生胰岛素抵抗状态,而长时间的胰岛素抵抗最终将发展为2型糖尿病^[7]。Lee等^[8]通过检测脂肪组织中巨噬细胞的浸润,发现代谢性疾病和免疫功能之间的联系,并发现淋巴细胞、中性粒细胞和其他特定亚型的免疫细胞不仅会在脂肪组织中积累,在骨骼肌和肝脏中也会有积累。Wu和Ballantyne^[9]研究发现肥胖引起骨骼肌的肌间和肌周脂肪组织的扩张会导致免疫细胞浸润,随后巨噬细胞释放相关趋化因子和细胞因子,如单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、白介素1β(interleukin 1 beta, IL-1β)、巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-alpha, TNFα)等,进一步导致骨骼肌发生炎症。

骨骼肌慢性炎症的产生主要是因为肥胖等诱因

会引起外周游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)增多,随后骨骼肌组织对FFA的吸收增加。而Samuel和Shulman^[10]以及Tumova等^[11]研究证明骨骼肌中FFA水平升高将促进免疫细胞的激活和浸润,激活包括蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)和c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)在内的几种丝氨酸/苏氨酸激酶,导致核因子κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)激活,从而导致骨骼肌进一步产生炎症,引发胰岛素抵抗(图1)。同时,脂肪异位堆积也会减少骨骼肌中线粒体生物发生,造成线粒体自噬受损、线粒体氧化能力下降及功能障碍^[12]、氧化应激^[13]、内质网应激^[14]等病理改变,导致巨噬细胞浸润,激活炎症信号途径,从而诱发慢性炎症。

此外,有研究表明,炎症相关的胰岛素抵抗发生的分子机制是胰岛素靶细胞内促炎途径的激活^[15]。Cade^[16]研究发现胰岛素抵抗和糖尿病患者骨骼肌中促炎细胞因子TNFα、IL-1β、IL-6水平显著升高,进而激活炎症信号通路,诱发机体发生慢性炎症。T2DM患者的骨骼肌细胞中IKK/NF-κB通路被激活,NF-κB的过度激活会降低骨骼肌细胞胰岛素敏感性^[17-18];而Jove等^[19]证明,抑制IKK/NF-κB通路可改善高脂诱导的骨骼肌胰岛素抵抗。这些研究均表明IKK/NF-κB通路在骨骼肌胰岛素抵抗中发挥着重要作用。此外,另一个与胰岛素抵抗相关的重要促炎通路涉及JNK通路^[20]。有研究

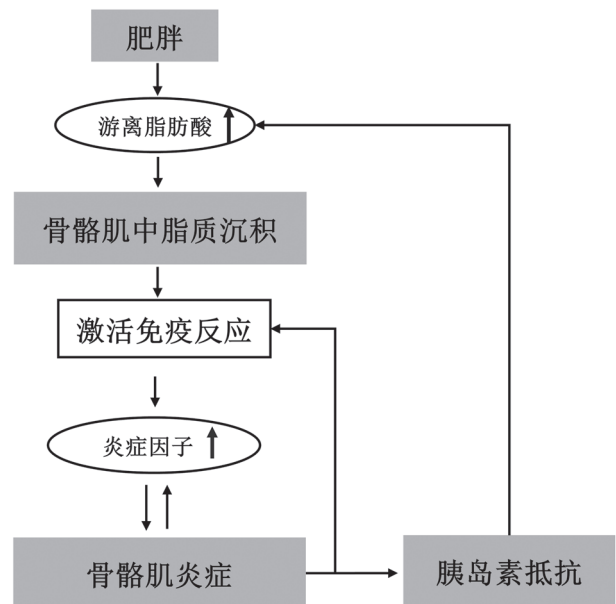


图1 炎症与骨骼肌胰岛素抵抗的关系

发现棕榈酸诱导的骨骼肌细胞胰岛素抵抗伴随着 JNK 活性的增加, JNK 可能通过诱导 IRS 的丝氨酸和苏氨酸磷酸化直接引起胰岛素抵抗, 破坏 IRS 与 IR 的相互作用, 从而削弱下游胰岛素信号转导^[21]。然而, 另一项研究显示骨骼肌特异性过表达或缺失 JNK1 对小鼠的胰岛素敏感性和葡萄糖代谢没有影响^[22]。这表明对于骨骼肌内 JNK 信号通路对胰岛素抵抗的影响仍需进一步研究。同时, PI3K 信号通路中 AKT 参与机体炎症反应、调节免疫应答, 是调控细胞生长、增殖和凋亡的关键蛋白。有研究证明磷酸化的 AKT 激活可抑制 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症相关因子的表达, 从而影响胰岛素抵抗^[23], 这表明慢性炎症与胰岛素抵抗之间可能存在密切的相互作用关系。

综上所述, 肥胖等诱因引起脂质的异位堆积, 会造成骨骼肌内微环境免疫细胞浸润、线粒体功能障碍, 激活促炎信号途径, 进而导致骨骼肌胰岛素抵抗, 但其具体作用机制仍需进一步研究确认。

2 miRNAs与胰岛素抵抗

microRNAs (miRNAs) 是一类由 21~25 个核苷酸组成的非编码单链小 RNA, 靶向作用于 mRNA, 参与基因转录后的表达调控。越来越多的证据表明, miRNAs 可以调节许多病理生理过程, 如细胞增殖、代谢、凋亡和器官发育等^[24]。

2.1 miRNAs在胰岛素抵抗中的作用

miRNAs 作为关键调控因子, 与 T2DM 及其相关并发症(如心血管疾病、肾功能不全等)的发病相关^[25]。许多来自胰岛素敏感器官的 miRNAs 失调与胰岛素抵抗、胰腺 β 细胞功能紊乱等糖尿病发病过程有关^[26]。

有研究显示 miRNAs 在葡萄糖和脂质代谢中发挥着重要作用^[27-28]。miR-130a、miR-130b 和 miR-152 可以降低葡萄糖激酶 (glucokinase, GCK) 和丙酮酸脱氢酶 E1 α 亚单位 (pyruvate dehydrogenase E1 α subunit, PDHA1) 的水平^[29]。而三者的过度表达降低了细胞内 ATP/ADP 的比率, 从而减少了胰岛素的合成和分泌。Zhang 等^[30] 研究发现肥胖小鼠胰岛及肝脏中 miR-802 表达量增加, 而过表达 miR-802 会使小鼠胰岛素转录和分泌受损, 由此可见, 过表达 miR-802 可能会促进胰岛素抵抗和降低葡萄糖敏感性。同时, Jordan 等^[31] 发现肥胖可以引起 miR-143 的过度表达, 主要通过靶向 ORP8 进而抑制下游 AKT 的激活, 并损害葡萄糖代谢。此外,

有研究发现 2 型糖尿病患者骨骼肌中 miR-29a 和 miR-29c 大量表达, 进而靶向调节 PI3K 和 GLUT4 等胰岛素信号通路关键蛋白, 导致葡萄糖代谢受损^[32]。以上研究表明, 诸多 miRNAs 与胰岛素抵抗密切相关, 其主要是通过靶向抑制下游蛋白, 进而影响胰岛素信号通路, 参与调节组织葡萄糖代谢及脂质代谢。

2.2 miRNAs在炎症中的作用

巨噬细胞是先天免疫系统的关键细胞, 在维持机体稳态中发挥重要作用。在胰岛素抵抗相关的炎症信号通路中, 许多研究已经使用微阵列和 RT-qPCR 技术测定了人类和小鼠巨噬细胞中的 miRNA 表达谱, 发现 miRNAs 可以通过靶向调节诱导巨噬细胞 M1/M2 极化的关键通路 IRF/STAT 中各种转录因子和配体蛋白的表达, 如 miR-9、miR-127、miR-155 和 miR-125b 可促进巨噬细胞发生 M1 极化, 而 miR-124、miR-223、miR-34a、let-7c、miR-146a 和 miR-125a-5p 可以使巨噬细胞发生 M2 极化^[33-35]。

miR-125a 是 miRNAs 簇 (let-7e/miR-99b/miR-125a) 的成员, 研究表明, miR-125-5p 在抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激引起的巨噬细胞 M1 极化中起重要作用。Banerjee 等^[36] 研究显示 miR-125-5p 可以通过靶向转录因子 KLF13 促进 IL-4 诱导的巨噬细胞 M2 极化。miR-125b 是 miR-125 家族的成员, 它的表达受 NF- κ B 信号途径调节, 在炎症和代谢中也同样具有促进巨噬细胞炎症反应的功能^[37]。

Let-7 家族是最先被发现的 miRNA 家族之一^[26]。在 LPS 激活的巨噬细胞中, let-7a/d/f 刺激促炎性 IL-6 细胞因子表达, 并通过代谢靶点促进炎症发生^[38]。Kumar 等^[39] 研究发现 let-7f 通过靶向 NF- κ B 的负调节因子 A20, 促进小鼠巨噬细胞 M1 极化和炎症细胞因子的产生; 而过表达 let-7c 导致小鼠巨噬细胞中促炎细胞因子表达减少、CCR7 水平降低和 MHC-II 表达减弱导致巨噬细胞 M2 极化。同时, 有研究显示 let-7a 和 let-7d 在 T2DM 患者骨骼肌组织中表达较高^[40]。Zhu 等^[41] 也指出, 在高脂喂养的小鼠中通过抑制 let-7 可显著改善葡萄糖代谢, 靶向调节骨骼肌和肝脏中 INSR 和 IRS-2, 证明 let-7 可能是葡萄糖代谢和外周胰岛素抵抗的有效调节剂。此外, let-7 可能会抑制肌管中抗炎型 Th2 细胞因子白介素 13 (interleukin-13, IL-13) 的表达来调节骨骼肌炎症^[42]。以上研究表明, let-7 家族不仅

可以促进炎症因子的表达,激活巨噬细胞 M1 型极化,而且可以在骨骼肌中通过调节胰岛素信号转导改善胰岛素敏感性。由此可以推测骨骼肌慢性炎症与胰岛素抵抗之间存在密切联系,而 let-7 在骨骼肌慢性炎症和葡萄糖代谢中起重要作用,并且可能具有作为 2 型糖尿病生物标志物的潜力。

既往研究发现,miR-146 作为一种免疫系统调节剂,是主要影响哺乳动物应对微生物感染反应的一种 miRNA。人类单核细胞 THP-1 暴露于 LPS 会导致 miR-146a 和 miR-146b 的高表达^[43]。Saba 等^[44]指出,miR-146a 可直接与白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (interleukin 1 receptor associated kinase 1, IRAK1)/肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6) 相互作用,从而减弱巨噬细胞中炎症细胞因子的产生,其表达减少很可能与参与免疫系统炎症信号通路有关,这与 Baldeon 等^[45]研究一致,表明 miR-146a 是炎症相关的重要调节因子。此外,Alipoor 等^[46]的 Meta 分析显示 miR-146a 的失调与 T2DM 有关,表明 miR-146a 是调节 T2DM 的重要因子。正如前文所述,慢性炎症是胰岛素抵抗的重要因素,而 miR-146a 作为调控糖尿病的重要 miRNAs 之一,不仅参与免疫系统调节,在胰岛素抵抗中也发挥重要作用。但目前 miR-146a 调节炎症改善胰岛素抵抗的机制尚不明晰,仍需更多实验研究进行验证。

3 运动介导miRNAs改善胰岛素抵抗

3.1 运动对胰岛素抵抗的改善作用

规律的运动可以使人体产生适应,从而改善骨骼肌葡萄糖和脂质代谢^[47];同时,运动训练具有有益的抗炎作用^[48]。研究表明,运动结合饮食干预可以有效降低脂肪、肝脏组织中巨噬细胞的吞噬和极化^[49-50]。Pincu 等^[51]和 Belotto 等^[52]发现,在高脂饮食诱导的肥胖小鼠骨骼肌中,巨噬细胞积聚增加,运动干预可以降低巨噬细胞数量及减轻炎症反应。

运动可调节炎症介质,从而降低炎症诱导的胰岛素抵抗,增加外周组织的胰岛素敏感性^[53],证明运动是改善胰岛素抵抗的有效干预手段。研究者对饮食诱导的肥胖大鼠进行不同强度的有氧运动干预,发现不同强度的有氧运动均能减少大鼠骨骼肌中炎症标志物 CRP 和 TNF- α 表达^[54]。Zhang 等^[55]通过对高脂膳食小鼠进行 13 周的游泳训练后发现,游泳组小鼠胰岛素敏感性增强,血清 LPS 含量降低,同时 TNF- α 、IL-6 和 MCP-1 等炎症因子表达降低。

而 Martins 等^[56]研究发现运动可通过影响炎症因子的表达,抑制 IKK/NF- κ B 信号转导途径,同时下调 TLRs 的信号转导,减少 JNK 的磷酸化和 TNF- α 表达,降低脂肪含量,改善骨骼肌炎症和胰岛素抵抗,由此证明运动可以通过降低炎症因子的表达,介导炎症信号通路改善骨骼肌胰岛素抵抗。综上,运动可以直接调节葡萄糖代谢,另一方面,在运动过程中骨骼肌可以通过释放细胞因子发挥抗炎作用,进而改善胰岛素敏感性。由此可以推测,运动可能通过抑制炎症信号通路介导骨骼肌中关键因子的表达,在骨骼肌慢性炎症及胰岛素抵抗中发挥重要作用。

3.2 运动介导miRNAs改善骨骼肌炎症及胰岛素抵抗

在过去的几年里,miRNAs 已经成为运动后机体适应性变化的潜在生物标志物^[57]。长期适应性的运动能够稳定地调节骨骼肌中 miRNAs 的表达^[58]。诸多研究表明,在马拉松跑后,miR-1、miR-133a、miR-206、miR-208b 等表达量显著增加^[59-61],而 miR-1、miR-133a 和 miR-206 是典型的肌肉 miRNAs,可以调控骨骼肌的增殖和分化。同时,运动在预防和管理慢性病和心血管疾病方面也发挥着重要作用,如可以改善胰岛素抵抗、控制血糖、减少炎症反应等^[62]。研究发现,在 T2DM 发展过程中,骨骼肌 miR-133a、miR-206 可以影响 β 细胞的存活和功能^[63]。同样,Frias Fde 等^[64]在检测 12 周高脂喂养的小鼠骨骼肌 miRNAs 时也发现,与对照组相比,miR-1 和 miR-133a 的表达上调,两者的表达与血糖呈负相关。此外,Castano 等^[65]发现高强度间歇训练 (high-intensity interval training, HIIT) 改变了小鼠循环血外泌体中 miRNAs 的表达,主要是由于 HIIT 通过调节 miR-133b 表达降低小鼠肝脏 FoxO1 表达,从而改善久坐小鼠的糖耐量和胰岛素敏感性。以上研究表明,与运动相关的 miRNAs 在胰岛素抵抗中也发挥重要作用,提示运动介导的 miRNAs 的变化可能会作为治疗胰岛素抵抗的新的治疗策略,但其具体机制尚不明确。

与此同时,NF- κ B 通路在运动介导的炎症反应中起着至关重要的作用。miR-155 是炎症反应的正调控因子,在髓系细胞中高表达,同时参与调节骨骼肌再生过程与巨噬细胞促炎 M1 型和抗炎 M2 型之间的平衡^[66]。研究发现,miR-155 可以通过抑制胰岛素信号通路或转录因子 MEF2A 调控骨骼肌胰岛素抵抗及骨骼肌生长,起负调控作用^[67]。同时,Hsin 等^[68]指出 miR-155 与促进炎症细胞因子的产

生、PI3K/AKT 活性改变及 I 型 IFN 信号通路相关, 并通过沉默其抗炎靶点 SOCS1 进一步促进 NF- κ B 相关功能。Liu 等^[69]通过对 10 名健康人进行 12 周抗阻训练干预, 结果显示 miR-155 表达显著降低, 发现运动会通过抑制 miR-155 调节 TNF- α 的表达, 说明运动介导特定的 miRNA 可以通过下调促炎细胞因子表达来抑制骨骼肌中的蛋白质降解。由此可见, miR-155 不仅参与调节炎症反应, 而且在肌肉生成等诸多生理过程中发挥重要作用, 可能对未来寻找胰岛素抵抗的潜在防治靶点具有重要意义。

如前文所述, miR-146a 是炎症与胰岛素抵抗中的重要标志物, 同样, 其在运动介导的 miRNA 调节中也有重要作用。Baggish 等^[70]对健康男性进行研究, 发现炎症特异性 miR-146a 在进行马拉松运动后显著升高, 并在 24 h 内恢复到基线值, 表明 miR-146a 可作为运动变化的潜在标志物。同样, Morais Junior 等^[71]也发现, 力量训练干预会导致糖尿病患者 miR-146a 的总循环水平显著增加, 提示 miR-146a 可能是运动提高胰岛素敏感性的重要靶点。以上研究提示, miR-146a 在机体内发挥诸多重要作用, 不仅可以通过抑制下游促炎靶蛋白的表达调节慢性炎症, 而且在运动后改善组织胰岛素敏感性中也发挥重要作用。

综上所述, 运动作为有效改善胰岛素抵抗的方式, 可能会通过介导 miRNAs 调节炎症通路相关靶基因的表达, 减轻骨骼肌慢性炎症, 从而达到改善

胰岛素抵抗的效果 (图 2)。但由于运动对于机体的影响机制较为复杂, 目前骨骼肌、脂肪及肝脏等主要调控器官之间的串扰机制尚未完全明晰, 并且当前关于 miRNAs、慢性炎症和骨骼肌胰岛素抵抗三者运动中的相互作用机制研究较少, 因此还需要进一步深入研究。

4 总结

机体由于肥胖等诱因处于慢性炎症状态, 引发线粒体功能障碍、激活炎症信号通路, 进而会诱发骨骼肌胰岛素抵抗。当骨骼肌发生胰岛素抵抗时, miR-130a、miR-802、miR-29、miR-133 等多种 miRNAs 参与了骨骼肌葡萄糖代谢。而运动一直是改善胰岛素抵抗的有效治疗手段, 目前研究证明, 运动可介导多种 miRNAs (let-7、miR-146a、miR-155 等) 通过调控细胞因子、炎性介质等方式降低慢性炎症诱导的胰岛素抵抗。因此, 在未来的研究中, 以 miRNAs 为靶点, 深入研究其在运动适应性变化中的作用, 或许可为运动防治 2 型糖尿病等慢性疾病提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006, 444: 860-7
- [2] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138:

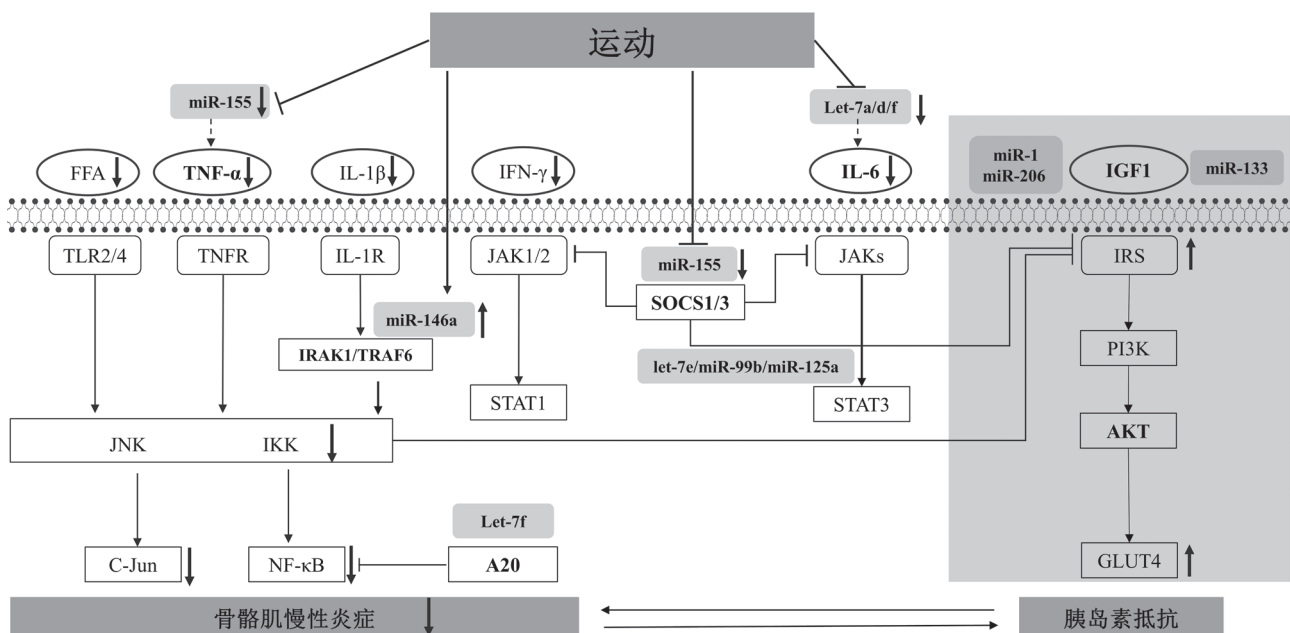


图2 运动介导microRNAs改善慢性炎症及胰岛素抵抗的潜在分子机制

- 271-81
- [3] Wu H, Ballantyne CM. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity. *Circ Res*, 2020, 126: 1549-64
- [4] Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 219-46
- [5] Agbu P, Carthew RW. MicroRNA-mediated regulation of glucose and lipid metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22: 425-38
- [6] Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22: 142-58
- [7] Feehan KT, Gilroy DW. Is resolution the end of inflammation? *Trends Mol Med*, 2019, 25: 198-214
- [8] Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An integrated view of immunometabolism. *Cell*, 2018, 172: 22-40
- [9] Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest*, 2017, 127: 43-54
- [10] Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*, 2016, 126: 12-22
- [11] Tumova J, Andel M, Trnka J. Excess of free fatty acids as a cause of metabolic dysfunction in skeletal muscle. *Physiol Res*, 2016, 65: 193-207
- [12] Zhang Y, Zhao YP, Gao YF, et al. Silencing miR-106b improves palmitic acid-induced mitochondrial dysfunction and insulin resistance in skeletal myocytes. *Mol Med Rep*, 2015, 11: 3834-41
- [13] Burgos-Moron E, Abad-Jimenez Z, Maranon AM, et al. Relationship between oxidative stress, ER stress, and inflammation in type 2 diabetes: the battle continues. *J Clin Med*, 2019, 8: 1385
- [14] Liong S, Lappas M. Endoplasmic reticulum stress regulates inflammation and insulin resistance in skeletal muscle from pregnant women. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 425: 11-25
- [15] Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, et al. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord*, 2018, 23: 149-57
- [16] Cade WT. The manifold role of the mitochondria in skeletal muscle insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2018, 21: 267-72
- [17] Green CJ, Pedersen M, Pedersen BK, et al. Elevated NF- κ B activation is conserved in human myocytes cultured from obese type 2 diabetic patients and attenuated by AMP-activated protein kinase. *Diabetes*, 2011, 60: 2810-9
- [18] Zhang J, Wu W, Li D, et al. Overactivation of NF- κ B impairs insulin sensitivity and mediates palmitate-induced insulin resistance in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrine*, 2010, 37: 157-66
- [19] Jove M, Planavila A, Sanchez RM, et al. Palmitate induces tumor necrosis factor- α expression in C2C12 skeletal muscle cells by a mechanism involving protein kinase C and nuclear factor- κ B activation. *Endocrinology*, 2006, 147: 552-61
- [20] Bennett BL, Satoh Y, Lewis AJ. JNK: a new therapeutic target for diabetes. *Curr Opin Pharmacol*, 2003, 3: 420-5
- [21] Sabio G, Davis RJ. cJun NH2-terminal kinase 1 (JNK1): roles in metabolic regulation of insulin resistance. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35: 490-6
- [22] Pal M, Wunderlich CM, Spohn G, et al. Alteration of JNK-1 signaling in skeletal muscle fails to affect glucose homeostasis and obesity-associated insulin resistance in mice. *PLoS One*, 2013, 8: e54247
- [23] Stark AK, Sriskantharajah S, Hessel EM, et al. PI3K inhibitors in inflammation, autoimmunity and cancer. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 23: 82-91
- [24] Deiluiis JA. MicroRNAs as regulators of metabolic disease: pathophysiologic significance and emerging role as biomarkers and therapeutics. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40: 88-101
- [25] Eliasson L, Esguerra JL. Role of non-coding RNAs in pancreatic β -cell development and physiology. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, 211: 273-84
- [26] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116: 281-97
- [27] Agbu P, Carthew RW. MicroRNA-mediated regulation of glucose and lipid metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22: 425-38
- [28] Yang S, Zhao J, Chen Y, et al. Biomarkers associated with ischemic stroke in diabetes mellitus patients. *Cardiovasc Toxicol*, 2016, 16: 213-22
- [29] Ofori JK, Salunkhe VA, Bagge A, et al. Elevated miR-130a/miR130b/miR-152 expression reduces intracellular ATP levels in the pancreatic β cell. *Sci Rep*, 2017, 7: 44986
- [30] Zhang F, Ma D, Zhao W, et al. Obesity-induced overexpression of miR-802 impairs insulin transcription and secretion. *Nat Commun*, 2020, 11: 1822
- [31] Jordan SD, Kruger M, Willmes DM, et al. Obesity-induced overexpression of miRNA-143 inhibits insulin-stimulated AKT activation and impairs glucose metabolism. *Nat Cell Biol*, 2011, 13: 434-46
- [32] Massart J, Sjogren RJO, Lundell LS, et al. Altered miR-29 expression in type 2 diabetes influences glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Diabetes*, 2017, 66: 1807-18
- [33] Zhang Y, Zhang M, Zhong M, et al. Expression profiles of miRNAs in polarized macrophages. *Int J Mol Med*, 2013, 31: 797-802
- [34] Cobos Jimenez V, Bradley EJ, Willemsen AM, et al. Next-generation sequencing of microRNAs uncovers expression signatures in polarized macrophages. *Physiol Genomics*, 2014, 46: 91-103
- [35] Nelson MC, O'Connell RM. MicroRNAs: at the interface of metabolic pathways and inflammatory responses by macrophages. *Front Immunol*, 2020, 11: 1797
- [36] Banerjee S, Cui H, Xie N, et al. MiR-125a-5p regulates differential activation of macrophages and inflammation. *J Biol Chem*, 2013, 288: 35428-36
- [37] Duroux-Richard I, Roubert C, Ammari M, et al. miR-125b controls monocyte adaptation to inflammation through mitochondrial metabolism and dynamics. *Blood*, 2016,

- 128: 3125-36
- [38] Jiang S, Yan W, Wang SE, et al. Dual mechanisms of posttranscriptional regulation of Tet2 by Let-7 microRNA in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 12416-21
- [39] Kumar M, Sahu SK, Kumar R, et al. MicroRNA let-7 modulates the immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection via control of A20, an inhibitor of the NF- κ B pathway. *Cell Host Microbe*, 2015, 17: 345-56
- [40] Frost RJ, Olson EN. Control of glucose homeostasis and insulin sensitivity by the Let-7 family of microRNAs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 21075-80
- [41] Zhu H, Shyh-Chang N, Segre AV, et al. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism. *Cell*, 2011, 147: 81-94
- [42] Jiang LQ, Franck N, Egan B, et al. Autocrine role of interleukin-13 on skeletal muscle glucose metabolism in type 2 diabetic patients involves microRNA let-7. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305: E1359-66
- [43] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF- κ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 12481-6
- [44] Saba R, Sorensen DL, Booth SA. MicroRNA-146a: a dominant, negative regulator of the innate immune response. *Front Immunol*, 2014, 5: 578
- [45] Baldeon RL, Weigelt K, de Wit H, et al. Decreased serum level of miR-146a as sign of chronic inflammation in type 2 diabetic patients. *PLoS One*, 2014, 9: e115209
- [46] Alipoor B, Ghaedi H, Meshkani R, et al. Association of miR-146a expression and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Mol Cell Med*, 2017, 6: 156-63
- [47] Di Meo S, Iossa S, Venditti P. Improvement of obesity-linked skeletal muscle insulin resistance by strength and endurance training. *J Endocrinol*, 2017, 234: R159-81
- [48] Paulsrud JR, Queener SF, Bartlett MS, et al. Isolation and characterization of rat lung *Pneumocystis carinii* gp120. *J Protozool*, 1991, 38: 10S-11S
- [49] Luo W, Ai L, Wang B, et al. Eccentric exercise and dietary restriction inhibits M1 macrophage polarization activated by high-fat diet-induced obesity. *Life Sci*, 2020, 243: 117246
- [50] Ai L, Luo W, Yuan P, et al. Liver macrophages mediate effects of downhill running and caloric restriction on nonalcoholic fatty liver disease of high fat diet-fed mice. *Life Sci*, 2020, 256: 117978
- [51] Pincu Y, Linden MA, Zou K, et al. The effects of high fat diet and moderate exercise on TGF β 1 and collagen deposition in mouse skeletal muscle. *Cytokine*, 2015, 73: 23-9
- [52] Belotto MF, Magdalon J, Rodrigues HG, et al. Moderate exercise improves leucocyte function and decreases inflammation in diabetes. *Clin Exp Immunol*, 2010, 162: 237-43
- [53] Yaribeygi H, Atkin SL, Simental-Mendia LE, et al. Molecular mechanisms by which aerobic exercise induces insulin sensitivity. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 12385-92
- [54] Da Silva AS, Pauli JR, Ropelle ER, et al. Exercise intensity, inflammatory signaling, and insulin resistance in obese rats. *Med Sci Sports Exerc*, 2010, 42: 2180-8
- [55] Zhang G, Yu P, Liu X. Swim training attenuates inflammation and improves insulin sensitivity in mice fed with a high-fat diet. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017: 5940732
- [56] Martins FM, de Paula Souza A, Nunes PRP, et al. High-intensity body weight training is comparable to combined training in changes in muscle mass, physical performance, inflammatory markers and metabolic health in postmenopausal women at high risk for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. *Exp Gerontol*, 2018, 107: 108-15
- [57] Soplinska A, Zareba L, Wicik Z, et al. MicroRNAs as biomarkers of systemic changes in response to endurance exercise-a comprehensive review. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10: 813
- [58] Paschalis V, Nikolaidis MG, Theodorou AA, et al. A weekly bout of eccentric exercise is sufficient to induce health-promoting effects. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, 43: 64-73
- [59] Mooren FC, Viereck J, Kruger K, et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers of aerobic exercise capacity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306: H557-63
- [60] Li Y, Yao M, Zhou Q, et al. Dynamic regulation of circulating microRNAs during acute exercise and long-term exercise training in basketball athletes. *Front Physiol*, 2018, 9: 282
- [61] Denham J, Prestes PR. Muscle-enriched microRNAs isolated from whole blood are regulated by exercise and are potential biomarkers of cardiorespiratory fitness. *Front Genet*, 2016, 7: 196
- [62] Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2016, 39: 2065-79
- [63] Barlow JP, Solomon TP. Do skeletal muscle-secreted factors influence the function of pancreatic β -cells? *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 314: E297-E307
- [64] Frias Fde T, de Mendonca M, Martins AR, et al. MyomiRs as markers of insulin resistance and decreased myogenesis in skeletal muscle of diet-induced obese mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016, 7: 76
- [65] Castano C, Mirasierra M, Vallejo M, et al. Delivery of muscle-derived exosomal miRNAs induced by HIIT improves insulin sensitivity through down-regulation of hepatic FoxO1 in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 30335-43
- [66] Nie M, Liu J, Yang Q, et al. MicroRNA-155 facilitates skeletal muscle regeneration by balancing pro- and anti-inflammatory macrophages. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2261
- [67] Seok HY, Tatsuguchi M, Callis TE, et al. miR-155 inhibits expression of the MEF2A protein to repress skeletal muscle differentiation. *J Biol Chem*, 2011, 286: 35339-46
- [68] Hsin JP, Lu Y, Loeb GB, et al. The effect of cellular context on miR-155-mediated gene regulation in four major immune cell types. *Nat Immunol*, 2018, 19: 1137-45

- [69] Liu HW, Cheng HC, Tsai SH, et al. Effect of progressive resistance training on circulating adipogenesis-, myogenesis-, and inflammation-related microRNAs in healthy older adults: an exploratory study. *Gerontology*, 2020, 66: 562-70
- [70] Baggish AL, Park J, Min PK, et al. Rapid upregulation and clearance of distinct circulating microRNAs after prolonged aerobic exercise. *J Appl Physiol* (1985), 2014, 116: 522-31
- [71] Morais Junior GS, Souza VC, Machado-Silva W, et al. Acute strength training promotes responses in whole blood circulating levels of miR-146a among older adults with type 2 diabetes mellitus. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 1443-50