

Гипоталамическое воспаление и питание

Расширенный реферат статьи Araujo E.P., Moraes J.C., Cintra D.E., Velloso L.A. Hypothalamic inflammation and nutrition // Eur J Endocrinol. 2016, 175 (3), R97–R105.

Реферат подготовлен А.С. Погореловой.

РЕЗЮМЕ

Специфические подгруппы нейронов гипоталамуса играют важную роль в регуляции энергетического гомеостаза всего организма. Исследования показали, что насыщенные жиры, присутствующие в больших количествах в западном рационе питания, могут активировать воспалительную реакцию в гипоталамусе, влияя на способность таких нейронов должным образом реагировать на насыщение и адипостатические сигналы. В первой части данного обзора будут рассмотрены механизмы развития дисфункции гипоталамуса, вызванной насыщенными жирными кислотами. Затем будут представлены и обсуждены недавно опубликованные исследования, продемонстрировавшие механизмы, опосредующие некоторые противовоспалительные эффекты ненасыщенных жирных кислот в гипоталамусе, и потенциал для изучения этих механизмов для предотвращения или лечения ожирения.

Введение

Прием пищи и энергозатраты контролируются специальными нейронами гипоталамуса, которые реагируют на адипостатические факторы и факторы насыщения, присутствующие в кровообращении [1–3]. Лептин обеспечивает наиболее сильные адипостатические сигналы, в то время как инсулин, холецистокинин, грелин, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и ряд нутриентов действуют как модуляторы активности нейронов гипоталамуса [4–7].

Сбалансированная активность гипоталамических нейронов важна для поддержания стабильности массы тела в течение длительного времени [2, 3]. Однако исследования показали, что повышенное употребление насыщенных жиров может нарушить эту систему, приводя к прогрессирующему повышению анаболизма, что вызывает ожирение [8–10].

Длинноцепочечные насыщенные жиры обычно встречаются в западном типе питания, и их отрицательное влияние на сердечно-сосудистые заболевания широко освещено в литературе [11, 12]. Совсем недавно опубликованные исследования показали, что насыщенные жиры могут индуцировать воспалительную реакцию в гипоталамусе, приводя к прогрессирующему повреждению нейронов, которые контро-

лируют потребление пищи и расход энергии [13–17]. В данном обзоре будут рассмотрены данные, свидетельствующие о том, что насыщенные жиры в рационе выступают важными пусковыми факторами воспаления в гипоталамусе и его дисфункции при ожирении. Более того, представлены результаты исследований, демонстрирующие потенциально положительную роль полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в качестве противовоспалительных средств, снижающих воспаление в гипоталамусе, вызванное питанием.

Устойчивость гипоталамуса к лептину — важный признак ожирения

Идентификация лептина в 1994 г. [18] вызвала большие надежды относительно потенциального использования рекомбинантного лептина в качестве фармакологического средства лечения ожирения. Тем не менее у большинства людей с ожирением уровень лептина повышен, а экзогенный лептин способствует лишь незначительным изменениям массы тела [19, 20]. В совокупности экспериментальные и клинические исследования показали, что большинство людей с избыточной массой тела и модели животных с алиментарным ожирением устойчивы к адипостатическим эффектам

лептина [21–23]. Однако определение устойчивости к лептину и установление механизмов его развития были предметом интенсивного исследования и обсуждения [24, 25]. Во-первых, определение устойчивости к лептину как биологического явления, характеризующегося сниженной способностью лептина уменьшать потребление пищи и способствовать потере массы тела, может привести к концептуальному недоразумению. Например, довольно распространенные генетические нарушения MCR4 не вызывают нарушения трансдукции сигнала лептина, но приводят к нарушению пищевой реакции на лептин [26]. Подобная концепция применима для всех причин ожирения, которые вызваны нарушениями, возникающими на ранних этапах пути лептина или влияющими на сигнальные пути, отличные от системы импульсов лептина [25]. Тем не менее в настоящее время принято считать, что в большинстве случаев ожирения устойчивость к лептину играет важную роль [24]. В результате ранних попыток охарактеризовать механизмы, лежащие в основе резистентности к лептину, определен SOCS3 (супрессор цитокиновых сигналов-3) в качестве отрицательного модулятора сигнала лептина, возникающий в нейронах гипоталамуса в ответ на стимуляцию лептина [27]. Лептин-индуциро-

ванный SOCS3 связывается с JAK2 (Янус-киназой 2) и блокирует трансдукцию нисходящих сигналов лептина, не влияя на экспрессию рецептора лептина, OBRB [27]. Более того, недостаточность SOCS3 в головном мозге повышает чувствительность к лептину и препятствует развитию ожирения у мышей [28, 29]. Таким образом, SOCS3 является частью важного механизма, связанного с развитием устойчивости к лептину при состояниях повышения уровня лептина в крови [30]. Однако в большинстве случаев ожирения гиперлептинемия развивается параллельно с прибавкой массы тела и приобретает существенное значение на поздних стадиях ожирения.

Для изучения ранних механизмов, вовлеченных в развитие устойчивости гипоталамуса к лептину, в исследованиях оценивалось влияние рациона с высоким содержанием жиров на гипоталамус. Большой прогресс в этой области был обеспечен демонстрацией того, что жиры, входящие в рацион, могут вызывать экспрессию воспалительных белков, в частности фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкин-1-бета (ИЛ-1 β), в гипоталамусе [13]. Длинноцепочечные насыщенные жирные кислоты вызывают воспаление в гипоталамусе, индуцируя активацию сигнала толл-подобного рецептора-4 (TLR4) в микроглии [15]. Воспалительные цитокины, высвобождаемые микроглией в гипоталамической среде, индуцируют экспрессию нейронами CX3CL1 (фракталкина) [31]. Фракталкин группирует периферические моноциты для усиления и продления воспалительного процесса в гипоталамусе [31]. Важным аспектом воспаления в гипоталамусе, вызванного питанием, является то, что внутриклеточная серин/треонин киназа, активирующаяся в ответ на воспалительные сигналы, может целенаправленно блокировать ключевые белки систем сигнализации лептина и инсулина, тем самым устанавливая связь между воспалением в гипоталаму-

се и устойчивостью к адипостатическим сигналам [25].

Воспаление в гипоталамусе при ожирении

Воспаление в гипоталамусе, ассоциированное с ожирением, состоит из двух фаз, как и большинство воспалительных процессов в организме [17, 32, 33]. Как известно, первая фаза происходит вскоре после воздействия антигена и включает в себя рекрутинг воспалительных клеток и локальную продукцию хемокинов и цитокинов; после устранения угрожающего антигена вторая фаза, или фаза разрешения, обеспечивает подходящую среду для постепенного возвращения к гомеостазу [17, 32, 33]. Если антигенный стимул сохраняется, переход от первой фазы ко второй может быть нарушен, приводя к хроническому состоянию и в конечном итоге к потере функциональности [17, 32, 33]. В случае ассоциированного с ожирением воспаления в гипоталамусе первая волна воспалительной активности обнаруживается уже через день после поступления большого количества пищевых жиров [17]. Интенсивность воспаления значительно снижается в течение второй и третьей недель и возобновляется только через 3–4 недели с гораздо большей интенсивностью [17]. При сохранении рациона с высоким содержанием жиров воспаление в гипоталамусе усиливается (таким образом, характеризую нарушение фазы разрешения) путем активации дополнительных механизмов, таких как «стресс» эндоплазматического ретикулума (ЭР) и протеинкиназа-C-тета (PKC θ) [14, 16, 34], которые в конечном итоге будут играть важную роль в повреждении гипоталамуса, связанного с воспалением.

При экспериментальном алиментарном ожирении состав жиров в рационе является сложным, и определение типов жирных кислот с высокой провоспалительной активностью в гипоталамусе может помочь разработать наиболее подходящие диетические подходы к предотвращению

и лечению ожирения. Выявление про- и противовоспалительных эффектов жирных кислот, введенных непосредственно в гипоталамус, установило, что стеарат (C18:0), арахидат (C20:0) и бегеновая кислота (C22:0) обладали наиболее выраженной воспалительной активностью, вызывая повышенную экспрессию ФНО- α и ИЛ-1 β [15]. Напротив, олеиновая кислота (C18:1) и линоленовая кислота (C18:3) проявляли самую сильную противовоспалительную активность, индуцируя экспрессию интерлейкина-10 (ИЛ-10) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в гипоталамусе [15]. Как генетическое, так и фармакологическое ингибирование TLR4 способно снизить воспалительную активность насыщенных жиров в гипоталамусе [15, 35]. Более того, ингибирование TLR4 также может снизить «стресс» ЭР, индуцированный питанием, что указывает на то, что TLR4 предшествует «стрессу» ЭР при воспалении гипоталамуса, ассоциированного с ожирением [15]. Однако исследования показали, что «стресс» ЭР также является важным компонентом воспалительной активности гипоталамуса у животных с ожирением, и блокирование «стресса» ЭР химическими шаперонами способно снизить воздействие пищевых жиров на аномальную регуляцию нейронов гипоталамуса, участвующих в энергетическом гомеостазе [16, 36]. На рисунке показан современный вид механизма и клеток, участвующих в воспалении гипоталамуса, вызванного питанием.

Следует отметить, что не только жирные кислоты, присутствующие в рационе, могут вызвать воспаление в гипоталамусе. Исследования показали, что питание, богатое углеводами, также может в определенных экспериментальных условиях активировать воспаление в гипоталамусе. Например, питание, богатое сахарозой, может вызвать воспаление в гипоталамусе без астроглиоза, но степень воспаления и его связь с ожирением зависит от периода жизни, когда начат соответствующий характер питания [37]. Дру-

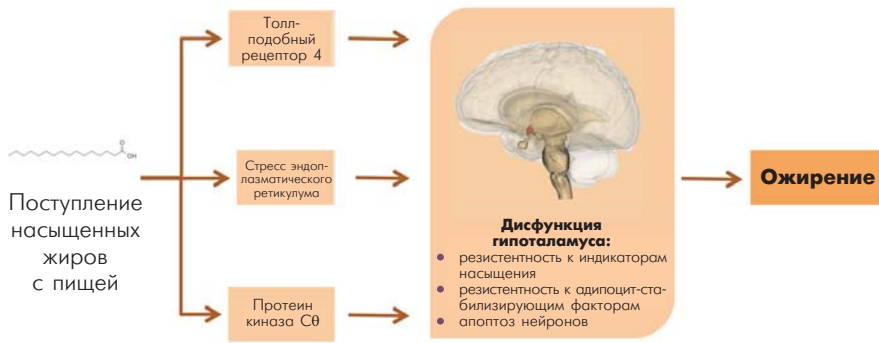


Рисунок. Поступление жиров с пищей вызывает воспалительный процесс в гипоталамусе. Длинноцепочечные насыщенные жиры в пище действуют посредством толл-подобного рецептора 4 (TLR4), «стресса» эндоплазматического ретикулума (ЭР) и с участием протеин-киназы Сθ (РКСθ) в гипоталамусе, приводя к дисфункции ключевых нейронов, участвующих в ответе на насыщение, а также к дисфункции адипоцит-стабилизирующих факторов и, таким образом, создавая предрасположенность к ожирению

гое исследование показало, что питание, богатое фруктозой, может вызвать активацию воспалительных маркеров, в особенности фракталкина и его рецептора в гипоталамусе грызунов, ответ, который включает микроглию и астроциты [38]. В будущем будет важно определить, являются ли эффекты углеводов в отношении индуцирования воспаления в гипоталамусе прямыми или включают промежуточные продукты, такие как повышенный периферический синтез жирных кислот.

Хроническое воспаление в гипоталамусе, вызванное питанием, разрушает нейронные схемы, вовлеченные в энергетический гомеостаз всего организма

Большинство людей с ожирением, которые обращаются за медицинской помощью и диетическими рекомендациями для контроля ожирения, не могут поддерживать снижение массы тела в течение продолжительного периода времени [39–41]. Даже пациенты, перенесшие бариатрические операции, вновь набирают вес спустя годы после операции [42]. Таким образом, длительное ожирение приводит к формированию дисфункциональной системы контроля насыщения и энергозатрат в гипоталамусе [1, 43]. Экспериментальные исследования показали, что при длительном питании с высоким содержанием жиров нейроны гипоталамуса могут подвергаться апоптозу [17, 44]. Интересно, что,

по крайней мере, по результатам трех различных исследований определены нейроны РОМС (проопиомеланокортина) в качестве основных мишеней апоптоза, связанного с воспалением [17, 44, 45]. Постоянное сокращение популяции нейронов РОМС гипоталамуса приводит к дисбалансу в нейронах РОМС/NPY (нейропептид Y), которые могут обеспечить клеточную основу для объяснения дисфункции гипоталамического адипостата.

В нескольких исследованиях изучалось влияние длительного ожирения на функцию гипоталамуса [13–17, 44, 46, 47]. Дисфункция разных аспектов механизма белкового гомеостаза (протеостаза) является важным механизмом, способствующим повреждению нейронов гипоталамуса. Протеостаз — это процесс, посредством которого клетки поддерживают белки в приемлемом функциональном состоянии [48]. Из-за разнообразия механизмов, участвующих в синтезе, сортировке, фолдинге и деградации белков, протеостаз является сложной функцией для любой клетки [49]. Несмотря на тот факт, что аминокислотная последовательность важна для функции белка, только когда белки свернуты должным образом, они становятся полностью функционирующими [50]. В эукариотических клетках некоторые субклеточные компартменты эволюционировали, чтобы создать надлежащие условия, которые способствуют правильному фолдингу белков [50]. В целом эта система известна, как сеть протеостаза [51].

Как потребление большого количества жиров, так и процесс старения могут вызвать экспрессию трансформирующего ростового фактора-бета (ТРФ-β) астроцитами в гипоталамусе [52]. После высвобождения из астроцитов ТРФ-β активирует ТРФ-βR2 в нейронах РОМС, индуцируя образование РНК-содержащих стрессовых гранул, которые оказывают влияние на протеостаз, изменяя скорость трансляции некоторых белков [52]. В случае ожирения и старения стрессовые гранулы в нейронах РОМС индуцируют активацию сигнала ядерного фактора каппа В (NFκB), что приводит к дисфункции активности нейронов РОМС. Важным результатом этого процесса является то, что гипоталамус не может осуществлять надлежащий контроль над глюконеогенезом печени [52]. Таким образом, ранний дефект в механизме, тесно связанном с протеостазом нейронов, может способствовать нарушению толерантности к глюкозе через связь между гипоталамусом и печенью [52, 53].

Жиры в рационе также могут влиять на протеостаз, индуцируя «стресс» ЭР в нейронах гипоталамуса [14–16]. ЭР — органелла, ответственная за трансляцию и фолдинг до 30 % мембранных и секреторных белков [54]. Алиментарные жиры могут напрямую или опосредованно индуцировать «стресс» ЭР [55]. Ранние исследования показали, что перегрузка нутриентами, включая липиды, может быть определена ЭР, что приводит к активации реакции несвернутых белков [56, 57]. Этот процесс первоначально был выяв-

лен в периферических тканях, которые являются мишенями для действия инсулина [56, 57]. Позднее было показано, что он также происходит и в гипоталамусе, способствуя развитию устойчивости к лептину [14–16]. Более того, TLR4, активированный в ответ на перегрузку жирами, обеспечивает дополнительные сигналы, которые усиливают «стресс» ЭР в различных тканях, включая гипоталамус [15, 58]. Во время ранней индукции «стресса» ЭР имеются стимулы для повышения экспрессии шаперонов, которые направлены на восстановление гомеостаза ЭР [55, 59]. Тем не менее длительное употребление жиров в рационе способствует прогрессированию «стресса» ЭР, что приводит к активации воспалительной реакции и в конечном итоге к апоптозу [55, 59].

Если, с одной стороны, транскрипция и фолдинг являются важными этапами протеостаза, то, с другой стороны, существуют механизмы, используемые при удалении и переработке старых и неправильно свернутых белков, чтобы избежать накопления груза, что может повредить целостность клетки [48]. По меньшей мере два из этих механизмов были выявлены в гипоталамусе в экспериментальных моделях ожирения: система убиквитин/протеасома и аутофагия.

В недавнем исследовании использовалась матрица ПЦР в реальном времени для оценки влияния потребления пищевых жиров на экспрессию транскриптов, кодирующих гипоталамические белки, участвующие в системе убиквитин/протеасома (УПС) [46]. В целом УПС отвечает за деградацию до 80 % короткоживущих белков в любой клетке организма [60]. Определение белков для деградации зависит от действия сложной ферментативной системы, которая активирует молекулы убиквитина, которые должны быть связаны с некоторыми остатками лизина в белке-мишени [61]. После убиквитинирования белки сортируются для деградации протеасо-

мами [61]. В гипоталамусе грызунов с ожирением до 15 % белков, участвующих в работе УПС, модулируются тем или иным образом [46]. Это приводит к резким изменениям количества убиквитинированных белков и протеасом в нейронах гипоталамуса [46]. Чем дольше длится употребление жиров, тем больше влияние на УПС, что указывает на то, что потребление большого количества жиров оказывает зависящее от времени действие, повреждающее УПС в ключевых нейронах гипоталамуса, что влияет на энергетический гомеостаз всего организма [46].

УПС способна разрушить большинство пептидов и некомплексных белков [60]; тем не менее большие комплексы белков и аномальные белки часто ускользают от УПС и в конечном итоге деградируют с помощью аутофагии [62]. Худые мышцы демонстрируют конститутивную аутофагию в нейронах гипоталамуса [46, 47]. Однако при питании с высоким содержанием жиров аутофагическая активность в медиобазальных отделах гипоталамуса сильно нарушена [46, 47, 63]. Угнетение гипоталамической аутофагии у худых мышцей способно индуцировать повышенное потребление калорий и ожирение, что сопровождается активацией воспаления в гипоталамусе через сигнальный путь NFκB [47]. Интересно, что изменение аутофагии в разных подклассах нейронов медиобазального отдела гипоталамуса вызывает различные фенотипические исходы. Если аутофагия ингибируется в нейронах AgRP, мыши едят меньше и являются худыми [64], в то время как, если аутофагия ингибируется в нейронах POMC, мыши едят больше и страдают ожирением [65, 66]. Таким образом, регулирование аутофагии в ответ на пищевые стимулы является важным механизмом, участвующим в контроле энергетического гомеостаза всего организма. Фактически, было предложено, что аутофагия функционирует параллельно с малонил-СоА и РК80 в качестве липидных сенсоров в гипоталамусе [67].

Полиненасыщенные жирные кислоты и восстановление вызванных диетой нарушений функции гипоталамуса

Эпидемиологические исследования продемонстрировали неоспоримые доказательства преимуществ диеты с ПНЖК при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [68, 69]. Большая часть положительных эффектов ПНЖК обусловлена их противовоспалительными свойствами [70]. Проведенные в течение последних 40 лет исследования установили конкретные механизмы угнетающего действия ПНЖК на воспалительный процесс [70–74]. Среди множества системных эффектов ПНЖК снижение инсулинорезистентности является важным фактором, позволяющим объяснить долгосрочные метаболические преимущества данной группы диетических липидов [75, 76]. Однако только в 2010 г. в этой области произошел прорыв, когда был установлен атипичный механизм уменьшения метаболического воспаления и снижения инсулинорезистентности [73].

Связываясь с GPR120, докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты могут активировать атипичный сигнальный путь, который блокирует TNF-α- и TLR4-зависимую активацию c-Jun N конечной киназы и NFκB [73]. GPR120 принадлежит к обширному семейству G-белок-связанных рецепторов [73]. Через лиганд GPR120 связывается с β-аррестин-2, обеспечивающим противовоспалительную функцию рецептора. После связывания с GPR120 β-аррестин-2 блокирует TAB1, предотвращая его взаимодействие с TAK — важным промежуточным звеном в провоспалительном процессе, инициирующемся активацией TNF-α рецептора и TLR4 [73]. При системной инсулинорезистентности обе ПНЖК, функционирующие в качестве природных лигандов GPR120, и фармакологический препарат с высоким сродством к рецептору угнетали метаболическое воспаление и по-

вышали толерантность к глюкозе [73]. Благодаря недавно разработанной небольшой молекуле, способной активировать GPR120 и повышать толерантность к глюкозе на животных моделях диабета, этот рецептор занимает стратегическую позицию и является потенциальной мишенью при коррекции метаболических нарушений [77].

ПНЖК также могут уменьшить воспаление в гипоталамусе на животных моделях ожирения [78]. При ожирении на фоне диеты с высоким содержанием жиров замена свиного жира на льняное или оливковое масло привела к уменьшению калорийности рациона и снижению прибавки веса [78]. Это сопровождалось угнетением экспрессии воспалительных цитокинов в гипоталамусе и улучшением толерантности к глюкозе во всем организме [78]. Для проверки гипотезы о прямом действии ПНЖК на гипоталамус мышам с ожирением осуществлялись инъекции в гипоталамус чистых препаратов олеиновой либо линоленовой кислот и оценивался ряд воспалительных и метаболических параметров. Результаты исследования показали, что обе ненасыщенные жирные кислоты при введении в гипоталамус приводили к уменьшению объема употребляемой пищи и снижению прибавки массы тела. Указанный эффект сопровождался угнетением воспаления в гипоталамусе и снижением экспрессии проапоптотических маркеров [78]. Ожидается подавление воспаления в гипоталамусе сопровождалось уменьшением резистентности к лептину и повышением экспрессии ПОМК [78]. Аналогично эффектам ПНЖК на жировую ткань и печень олеиновая и линоленовая кислоты обуславливают активацию GPR120 и блокируют включение в воспалительный процесс TAV1 в гипоталамусе [78].

Способность ПНЖК стимулировать нейрогенез — другой недавно возникший важный аспект положительного действия ПНЖК в гипоталамусе [79]. Замена насы-

щенных на ненасыщенные жиры в рационе приводила к увеличению нейрогенеза в гипоталамусе у мышей с ожирением [79]. Даже у худых мышей повышенное потребление ПНЖК приводило к тенденции увеличения нейрогенеза в гипоталамусе. При непосредственном введении в гипоталамус докозагексаеновая кислота индуцировала нейрогенез в большей степени, чем нейротрофический фактор мозга, известный стимулятор нейрогенеза [79, 80].

Характеристика механизмов, вовлеченных в индуцированный докозагексаеновой кислотой нейрогенез в гипоталамусе, свидетельствует об обеспечении рецептором GPR40 как минимум части эффектов ПНЖК [79]. Экспрессия в гипоталамусе GPR40 усиливается ПНЖК, приводя к увеличению экспрессии нейротрофического фактора мозга и стимуляции нейрогенеза. Фармакологическая блокада GPR40 снижает экспрессию нейротрофического фактора мозга и нарушает индуцированный докозагексаеновой кислотой нейрогенез в гипоталамусе. Интересно, что большинство новых стимулированных докозагексаеновой кислотой нейронов экспрессируют анорексигенный нейромедиатор ПОМК [79]. Тем не менее необходимо отметить, что в связи с увеличением распространенности ожирения с возрастом физиологическое, зависящее от возраста угнетение нейрогенеза может негативно повлиять на механизмы, стимулирующие нейрогенез в более молодом возрасте. В соответствии с этим недавно опубликованное исследование показало, что старение, даже независимо от ожирения, может вызвать воспалительный процесс в гипоталамусе, влияющий на нейрогенез [81]. В перспективе важно оценить возможность алиментарных факторов угнетать или даже обратить антинейрогенные эффекты старения.

Заключение

Жиры в рационе питания — важный фактор, определяющий активность нейронов гипоталамуса, вовлеченных в контроль за прие-

мом пищи и затратами энергии. Ранние исследования показали, что регуляторные функции жиров зависят от их метаболизма в определенных подгруппах нейронов гипоталамуса [7, 82]. Однако в настоящее время известно, что входящие в рацион насыщенные жиры могут оказывать прямое воздействие на функцию нейронов гипоталамуса, индуцируя воспалительный процесс через активацию TLF4 и «стресса» ЭР [15, 16]. Внутриклеточные киназы, активирующиеся в ответ на употребление жиров, могут нарушить восприимчивость нейронов гипоталамуса к насыщению и адипогенетическим факторам, вызывая предрасположенность к ожирению. Кроме того, жиры в рационе могут вызвать хронический апоптоз ключевых нейронов гипоталамуса, что может способствовать рецидиву ожирения.

Помимо повреждающего влияния насыщенных жиров на нейроны гипоталамуса, исследования продемонстрировали, что ПНЖК могут угнетать вызванное богатой жирами диетой воспаление в гипоталамусе и способствуют восстановлению подгруппы ключевых нейронов, стимулируя нейрогенез. Таким образом, сигнальные пути в гипоталамусе объясняют важную роль ПНЖК в алиментарных и фармакологических подходах к лечению ожирения.

Литература

1. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS & Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight // *Nature* 2006; 443: 289–295 (doi: 10.1038/nature05026).
2. Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG & Seeley RJ. Food intake and the regulation of body weight // *Annual Review of Psychology* 2000; 51: 255–277 (doi: 10.1146/annurev.psych.51.1.255).
3. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ & Baskin DG. Central nervous system control of food intake // *Nature* 2000; 404: 661–671 (doi: 10.1038/35007534).
4. Gautron L & Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance // *Journal of Clinical Investigation* 2011; 121: 2087–2093 (doi: 10.1172/JCI45888).
5. Hussain SS & Bloom SR. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity // *International Journal of Obesity* 2013; 37: 625–633 (doi: 10.1038/ijo.2012.93).

6. Myers MG Jr, Munzberg H, Leininger GM & Leshan RL. The geometry of leptin action in the brain: more complicated than a simple ARC // *Cell Metabolism* 2009; 9: 117–123 (doi: 10.1016/j.cmet.2008.12.001).
7. Lam TK, Schwartz GJ & Rossetti L. Hypothalamic sensing of fatty acids // *Nature Neuroscience* 2005; 8: 579–584 (doi: 10.1038/nn1456).
8. Velloso LA & Schwartz MW. Altered hypothalamic function in diet-induced obesity // *International Journal of Obesity* 2011; 35: 1455–1465 (doi: 10.1038/ijo.2011.56).
9. Velloso LA, Folli F & Saad MJ. TLR4 at the crossroads of nutrients gut microbiota, and metabolic inflammation // *Endocrine Reviews* 2015; 36: 245–271 (doi: 10.1210/er.2014.1100).
10. Kalin S, Heppner FL, Bechmann I, Prinz M, Tschop MH & Yi CX. Hypothalamic innate immune reaction in obesity // *Nature Reviews Endocrinology* 2015; 1: 339–351 (doi: 10.1038/nrendo.2015.48).
11. Myles IA. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity // *Nutrition Journal* 2014; 13: 61 (doi: 10.1186/1475-2891-13-61).
12. Mente A, de Koning L, Shannon HS & Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease // *Archives of Internal Medicine* 2009; 169: 659–669 (doi: 10.1001/archinternmed.2009.38).
13. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, Saad MJ & Velloso LA. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus // *Endocrinology* 2005; 146: 4192–4199 (doi: 10.1210/en.2004.1520).
14. Zhang X, Zhang G, Zhang H, Karin M, Bai H & Cai D. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity // *Cell* 2008; 135: 61–73 (doi: 10.1016/j.cell.2008.07.043).
15. Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, Tsukumo DM, Anhe G, Amaral ME, Takahashi HK et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity // *Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2009; 29: 359–370 (doi: 10.1523/JNEUROSCI.2760-08.2009).
16. Ozcan L, Ergin AS, Lu A, Chung J, Sarkar S, Nie D, Myers MG Jr & Ozcan U. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance // *Cell Metabolism* 2009; 9: 35–51 (doi: 10.1016/j.cmet.2008.12.004).
17. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, Zhao X, Sarruf DA, Izgur V, Maravilla KR et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans // *Journal of Clinical Investigation* 2012; 122: 153–162 (doi: 10.1172/JCI59660).
18. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L & Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature* 1994; 372: 425–432 (doi: 10.1038/372425a0).
19. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial // *JAMA* 1999; 282: 1568–1575 (doi: 10.1001/jama.282.16.1568).
20. Hukshorn CJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FJ & Campfield LA. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB).administration in obese men // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85: 4003–4009.
21. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB & Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action // *Nature Medicine* 1995; 1: 1311–1314.
22. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK & Considine RV. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance // *Lancet* 1996; 348: 159–161 (doi: 10.1016/S0140-6736(96)03173-X).
23. Arch JR, Stock MJ & Trayhurn P. Leptin resistance in obese humans: does it exist and what does it mean? // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1998; 22: 1159–1163 (doi: 10.1038/sj.ijo.0800779).
24. Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ & Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect // *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2010; 21: 643–651 (doi: 10.1016/j.tem.2010.08.002).
25. Thaler JP, Guyenet SJ, Dorfman MD, Wisse BE & Schwartz MW. Hypothalamic inflammation: marker or mechanism of obesity pathogenesis? // *Diabetes* 2013; 62: 2629–2634 (doi: 10.2337/db12-1605).
26. Farooqi IS & O'Rahilly S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity // *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2008; 4: 569–577.
27. Bjorbaek C, El-Haschimi K, Frantz JD & Flier JS. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance // *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274: 30059–30065 (doi: 10.1074/jbc.274.42.30059).
28. Mori H, Hanada R, Hanada T, Aki D, Mashima R, Nishinakamura H, Torisu T, Chien KR, Yasukawa H & Yoshimura A. Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity // *Nature Medicine* 2004; 10: 739–743 (doi: 10.1038/nm1071).
29. Howard JK, Cave BJ, Oksanen LJ, Tzamelis I, Bjorbaek C & Flier JS. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3 // *Nature Medicine* 2004; 10: 734–738 (doi: 10.1038/nm1072).
30. Munzberg H & Myers MG Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance // *Nature Neuroscience* 2005; 8: 566–570 (doi: 10.1038/nn1454).
31. Morari J, Anhe GF, Nascimento LF, de Moura RF, Razolli D, Solon C, Guadagnini D, Souza G, Mattos AH, Tobar N et al. Fractalkine (CX3CL1) is involved in the early activation of hypothalamic inflammation in experimental obesity // *Diabetes* 2014; 63: 3770–3784 (doi: 10.2337/db13-1495).
32. Hickman SE & El Khoury J. Mechanisms of mononuclear phagocyte recruitment in Alzheimer's disease // *CNS & Neurological Disorders — Drug Targets* 2010; 9: 168–173.
33. Aguzzi A, Barres BA & Bennett ML. Microglia: scapegoat, saboteur, or something else? // *Science* 2013; 339: 156–161 (doi: 10.1126/science.1227901).
34. Benoit SC, Kemp CJ, Elias CF, Abplanalp W, Herman JP, Migrenne S, Lefevre AL, Cruciani-Guglielmacci C, Magnan C, Yu F et al. Palmitic acid mediates hypothalamic insulin resistance by altering PKC-theta subcellular localization in rodents // *Journal of Clinical Investigation* 2009; 119: 2577–2589 (doi: 10.1172/JCI36714).
35. Milanski M, Arruda AP, Coope A, Ignacio-Souza LM, Nunez CE, Roman EA, Romanatto T, Pascoal LB, Caricilli AM, Torsoni MA et al. Inhibition of hypothalamic inflammation reverses diet-induced insulin resistance in the liver // *Diabetes* 2012; 61: 1455–1462 (doi: 10.2337/db11-0390).
36. Valdearcos M, Robblee MM, Benjamin DI, Nomura DK, Xu AW & Koliwad SK. Microglia dictate the impact of saturated fat consumption on hypothalamic inflammation and neuronal function // *Cell Reports* 2014; 9: 2124–2138 (doi: 10.1016/j.celrep.2014.11.018).
37. Fuente-Martín E, García-Caceres C, Díaz F, Argente-Arizon P, Granada M, Barrios V, Argente J & Chowen JA. Hypothalamic inflammation without astrogliosis in response to high sucrose intake is modulated by neonatal nutrition in male rats // *Endocrinology* 2013; 154: 2318–2330 (doi: 10.1210/en.2012-2196).
38. Xu MX, Yu R, Shao LF, Zhang YX, Ge CX, Liu XM, Wu WY, Li JM & Kong LD. Up-regulated fractalkine (FKN) and its receptor CX3CR1 are involved in fructose-induced neuroinflammation: suppression by curcumin // *Brain, Behavior, and Immunity* 2016. In press (doi: 10.1016/j.bbi.2016.01.001).
39. Haber S. Effective treatment of obesity produces remission, not cure // *International Journal of Obesity* 1980; 4: 265–267.
40. Goodrick GK & Foreyt JP. Why treatments for obesity don't last // *Journal of the American Dietetic Association* 1991; 91: 1243–1247.
41. Kraschnewski JL, Boan J, Esposito J, Sherwood NE, Lehman EB, Kephart DK & Sciamanna CN. Long-term weight loss maintenance in the United States // *International Journal of Obesity* 2010; 34: 1644–1654 (doi: 10.1038/ijo.2010.94).
42. Kalarichian MA, Marcus MD, Courcoulas AP, Cheng Y, Levine MD & Josbeno D. Optimizing long-term weight control after bariatric surgery: a pilot study // *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2012; 8: 710–715 (doi: 10.1016/j.soard.2011.04.231).
43. Morton GJ, Meek TH & Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease // *Nature Reviews Neuroscience* 2014; 15: 367–378 (doi: 10.1038/nrn3745).
44. Moraes JC, Coope A, Morari J, Cintra DE, Roman EA, Pauli JR, Romanatto T, Carvalheira JB, Oliveira AL, Saad MJ et al. High-fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons // *PLoS ONE* 2009; 4: e5045 (doi: 10.1371/journal.pone.0005045).
45. Li J, Tang Y & Cai D. IKKbeta/NF-kappaB disrupts adult hypothalamic neural stem cells to mediate a neurodegenerative mechanism of dietary obesity and pre-diabetes // *Nature Cell Biology* 2012; 14: 999–1012 (doi: 10.1038/ncb2562).

46. Ignacio-Souza LM, Bombassaro B, Pascoal LB, Portovedo MA, Razolli DS, Coope A, Victorio SC, de Moura RF, Nascimento LF, Arruda AP et al. Defective regulation of the ubiquitin/proteasome system in the hypothalamus of obese male mice // *Endocrinology* 2014; 155: 2831–2844 (doi: 10.1210/en.2014-1090).
47. Meng Q & Cai D. Defective hypothalamic autophagy directs the central pathogenesis of obesity via the IκappaB kinase beta (IKKbeta)/ NF-kappaB pathway // *Journal of Biological Chemistry* 2011; 286: 32324–32332 (doi: 10.1074/jbc.M111.254417).
48. Powers ET & Balch WE. Diversity in the origins of proteostasis networks — a driver for protein function in evolution // *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 2013; 14: 237–248 (doi: 10.1038/nrm3542).
49. Tokuriki N & Tawfik DS. Stability effects of mutations and protein evolvability // *Current Opinion in Structural Biology* 2009; 19: 596–604 (doi: 10.1016/j.sbi.2009.08.003).
50. Broadley SA & Hartl FU. The role of molecular chaperones in human misfolding diseases // *FEBS Letters* 2009; 583: 2647–2653 (doi: 10.1016/j.febslet.2009.04.029).
51. Balch WE, Morimoto RI, Dillin A & Kelly JW. Adapting proteostasis for disease intervention // *Science* 2008; 319: 916–919 (doi: 10.1126/science.1141448).
52. Yan J, Zhang H, Yin Y, Li J, Tang Y, Purkayastha S, Li L & Cai D. Obesity- and aging-induced excess of central transforming growth factor-beta potentiates diabetic development via an RNA stress response // *Nature Medicine* 2014; 20: 1001–1008 (doi: 10.1038/nm.3616).
53. Araujo EP, de Souza CT & Velloso LA. Atypical transforming growth factor-beta signaling in the hypothalamus is linked to diabetes // *Nature Medicine* 2014; 20: 985–987 (doi: 10.1038/nm.3673).
54. Wolff S, Weissman JS & Dillin A. Differential scales of protein quality control // *Cell* 2014; 157: 52–64 (doi: 10.1016/j.cell.2014.03.007).
55. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease // *Cell* 2010; 140: 900–917 (doi: 10.1016/j.cell.2010.02.034).
56. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, Tuncman G, Gorgun C, Glimcher LH & Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes // *Science* 2004; 306: 457–461 (doi: 10.1126/science.1103160).
57. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vaillancourt E, Smith RO, Gorgun CZ & Hotamisligil GS. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes // *Science* 2006; 313: 1137–1140 (doi: 10.1126/science.1128294).
58. Coope A, Milanski M, Arruda AP, Ignacio-Souza LM, Saad MJ, Anhe GF & Velloso LA. Chaperone insufficiency links TLR4 protein signaling to endoplasmic reticulum stress // *Journal of Biological Chemistry* 2012; 287: 15580–15589 (doi: 10.1074/jbc.M111.315218).
59. Cnop M, Foufelle F & Velloso LA. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes // *Trends in Molecular Medicine* 2012; 18: 59–68 (doi: 10.1016/j.molmed.2011.07.010).
60. Nath D & Shadan S. The ubiquitin system // *Nature* 2009; 458: 421 (doi: 10.1038/458421a).
61. Pickart CM & Fushman D. Polyubiquitin chains: polymeric protein signals // *Current Opinion in Chemical Biology* 2004; 8: 610–616 (doi: 10.1016/j.cbpa.2004.09.009).
62. Nakatogawa H, Suzuki K, Kamada Y & Ohsumi Y. Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast // *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 2009; 10: 458–467 (doi: 10.1038/nrm2708).
63. Portovedo M, Ignacio-Souza LM, Bombassaro B, Coope A, Reginato A, Razolli DS, Torsoni MA, Torsoni AS, Leal RF, Velloso LA et al. Saturated fatty acids modulate autophagy's proteins in the hypothalamus // *PLoS ONE* 2015; 10: e0119850 (doi: 10.1371/journal.pone.0119850).
64. Kaushik S, Rodriguez-Navarro JA, Arias E, Kiffin R, Sahu S, Schwartz GJ, Cuervo AM & Singh R. Autophagy in hypothalamic AgRP neurons regulates food intake and energy balance // *Cell Metabolism* 2011; 14: 173–183 (doi: 10.1016/j.cmet.2011.06.008).
65. Schneeberger M, Altirriba J, Garcia A, Esteban Y, Castano C, Garcia-Lavandera M, Alvarez CV, Gomis R & Claret M. Deletion of miRNA processing enzyme Dicer in POMC-expressing cells leads to pituitary dysfunction, neurodegeneration and development of obesity // *Molecular Metabolism* 2012; 2: 74–85 (doi: 10.1016/j.molmet.2012.10.001).
66. Kaushik S, Arias E, Kwon H, Lopez NM, Athonvarangkul D, Sahu S, Schwartz GJ, Pessin JE & Singh R. Loss of autophagy in hypothalamic POMC neurons impairs lipolysis // *EMBO Reports* 2012; 13: 258–265 (doi: 10.1038/embor.2011.260).
67. Le Stunff H, Coant N, Migrenne S & Magnan C. Targeting lipid sensing in the central nervous system: new therapy against the development of obesity and type 2 diabetes // *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2013; 17: 545–555 (doi: 10.1517/14728222.2013.768233).
68. Bjerregaard P, Mulvad G & Pedersen HS. Cardiovascular risk factors in Inuit of Greenland // *International Journal of Epidemiology* 1997; 26: 1182–1190 (doi: 10.1093/ije/26.6.1182).
69. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC & Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART) // *Lancet* 1989; 2: 757–761 (doi: 10.1016/S0140-6736(89)90828-3).
70. Fischer S & Weber PC. Prostaglandin I3 is formed in vivo in man after dietary eicosapentaenoic acid // *Nature* 1984; 307: 165–168 (doi: 10.1038/307165a0).
71. Schmitz G & Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids // *Progress in Lipid Research* 2008; 47: 147–155 (doi: 10.1016/j.plipres.2007.12.004).
72. Serhan CN, Chiang N & Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators // *Nature Reviews Immunology* 2008; 8: 349–361 (doi: 10.1038/nri2294).
73. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, Li P, Lu WJ, Watkins SM & Olefsky JM. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects // *Cell* 2010; 142: 687–698 (doi: 10.1016/j.cell.2010.07.041).
74. Delerive P, Gervois P, Fruchart JC & Staels B. Induction of IκappaBalpha expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators // *Journal of Biological Chemistry* 2000; 275: 36703–36707 (doi: 10.1074/jbc.M004045200).
75. Taouis M, Dagou C, Ster C, Durand G, Pinault M & Delarue J. N-3 polyunsaturated fatty acids prevent the defect of insulin receptor signaling in muscle // *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism* 2002; 282: E664–E671 (doi: 10.1152/ajpendo.00320.2001).
76. Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Nagai R, Ishibashi S, Osuga J, Yamada N & Shimano H. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression // *Hepatology* 2003; 38: 1529–1539 (doi: 10.1053/jhep.2003.09028).
77. Oh da Y, Walenta E, Akiyama TE, Lagakos WS, Lackey D, Pessentheiner AR, Sasik R, Hah N, Chi TJ, Cox JM et al. A Gpr120-selective agonist improves insulin resistance and chronic inflammation in obese mice // *Nature Medicine* 2014; 20: 942–947 (doi: 10.1038/nm.3614).
78. Cintra DE, Ropelle ER, Moraes JC, Pauli JR, Morari J, Souza CT, Grimaldi R, Stahl M, Carvalheira JB, Saad MJ et al. Unsaturated fatty acids revert diet-induced hypothalamic inflammation in obesity // *PLoS ONE* 2012; 7: e30571 (doi: 10.1371/journal.pone.0030571).
79. Nascimento LF, Souza GF, Morari J, Barbosa GO, Solon C, Moura RF, Victorio SC, Ignacio-Souza LM, Razolli DS, Carvalho HF et al. Omega-3 fatty acids induce neurogenesis of predominantly POMC-expressing cells in the hypothalamus // *Diabetes* 2016; 65: 673–686 (doi: 10.2337/db15-0008).
80. Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ & Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus // *Journal of Neuroscience* 2001; 21: 6706–6717.
81. Zhang G, Li J, Purkayastha S, Tang Y, Zhang H, Yin Y, Li B, Liu G & Cai D. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK-beta, NF-kappaB and GnRH // *Nature* 2013; 497: 211–216 (doi: 10.1038/nature12143).
82. Lam TK, Poci A, Gutierrez-Juarez R, Obici S, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Schwartz GJ & Rossetti L. Hypothalamic sensing of circulating fatty acids is required for glucose homeostasis // *Nature Medicine* 2005; 11: 320–327 (doi: 10.1038/nm1201).