

PhD student Johan Onslev, MD

Place of enrolment: University of Copenhagen, Faculty of Science and Engineering

Principal supervisor: Professor Jørgen Wojtaszewski, University of Copenhagen, Department of Nutrition, Exercise and Sports

Title of project: Identification of molecular mechanisms underlying muscle glucose utilization during exercise and enhanced insulin sensitivity

ABSTRACT

Peripheral insulin resistance is a central pathology in the development of type 2 diabetes (T2D). Skeletal muscle is the primary site for insulin-stimulated glucose disposal, why skeletal muscle holds an integral part in peripheral insulin resistance. Exercise has been shown to acutely enhance skeletal muscle glucose uptake and subsequently insulin sensitivity, thus potentially mitigating some of the detrimental effects of T2D. While the effect is well-known, the underlying molecular mechanisms remain incompletely understood. A deeper understanding of the molecular mechanisms of these phenomena is important to the optimal implementation of physical activity in the prevention and treatment of muscle insulin resistance and to potential development of novel therapeutic strategies that could contribute to the treatment and prevention of insulin resistance and T2D. Through two trial days with invasive studies in both healthy and insulin resistant subjects where we apply both arterio-venous femoral catheterization and multiple thigh muscle biopsies, we wish to illuminate the cellular signaling signature and metabolism in skeletal muscle seen in response to insulin in rested muscle and seen in exercise-induced insulin-sensitized muscle. To reveal the cellular signaling in muscle, we will apply advanced phosphoproteomic analyses to the muscle samples obtained, and through bioinformatics analyses this will reveal a catalogue of signaling changes. Furthermore, metabolomic analysis will be conducted on both muscle and blood tissue allowing us through use of radio-labelled glucose to track the metabolic fate of glucose in the plasma and to trace the fate of glucose within the muscle tissue itself. Through a sophisticated setup and advanced methodologies, the study has a large potential for discovering potential novel therapeutic targets and will provide insights into the mechanisms underlying exercise-induced increase in insulin sensitivity.

ABSTRAKT

En af de vigtigste sygdomsmanifestationer ved type 2 diabetes (T2D) er kroppens manglende evne til at regulere glukosebalancen. Dette skyldes blandt andet en hæmmet følsomhed for insulin i de perifere væv, herunder skeletmuskelvævet, som har den største betydning for det insulinmedierede glukoseoptag, og derfor er essentiel for opretholdelsen af blodglukoseniveauer inden for normalområdet. De forhøjede blodglukoseniveauer, der er forbundet med T2D, er centrale for udviklingen af sendiabetiske komplikationer, og nedsat insulinfølsomhed i skeletmuskulaturen er således associeret med blandt andet iskæmisk hjertesygdom, nedsat nyrefunktion samt diabetisk nethindesygdom. Én vigtig egenskab ved en enkelt session motion er, at glukoseoptaget i den arbejdende muskel øges akut, men lige så betydelig er den insulinsensiterende effekt, der ses i op til 48 timer efter arbejdet i muskulaturen hos både raske og patienter med T2D. Således har motion potentialet til at begrænse nogle af de ødelæggende

effekter af T2D, hvorfor motion også anbefales som en af grundstenene i behandlingen af T2D. Mens effekten af motion på glukoseoptaget og insulinfølsomheden er velkendte, synes de underliggende molekulære mekanismer og metaboliske forskydninger, der driver disse ændringer i muskulaturen endnu ikke at være tilstrækkeligt velbeskrevne. Formålet med forsøget er derfor at afdække de cellulære signaleringer og de metaboliske forskydninger, der ligger til grund for den akutte effekt af motion på glukoseoptagelse og insulinfølsomhed i skeletmuskulaturen. For at undersøge om disse er de samme hos raske og insulinresistente udføres forsøget både i raske og insulinresistente forsøgspersoner. For at undersøge dette vil der igennem to separate forsøgsdage blive gjort brug af invasive procedurer til udtagelse af blod- og muskelprøver før og efter et akut stykke arbejde og ligeledes under den efterfølgende måling af den perifere insulinfølsomhed. Prøverne vil blive analyseret med de nyeste, mest ekstensive globale "omics" protein- og metabolitundersøgelser, der vil give et hidtil uset indblik i de underliggende cellulære signaleringer og metaboliske perturbationer ansvarlige for effekten på glukoseoptag under arbejde og den øgede insulinfølsomhed efter arbejde. Dette studies omfattende indblik i menneskets skeletmuskulatur i forbindelse med akut arbejde og insulinfølsomhed har stort potentiale til at afdække ukendte cellulære mekanismer, der kan anvendes i udvikling af nye terapeutiske farmakologiske medikamenter i kampen mod nedsat insulinfølsomhed, T2D og sendiabetiske komplikationer. Slutteligt vil dette studie give os et unikt indblik i, hvordan motion på bedste måde kan appliceres i behandlingen af nedsat insulinfølsomhed og på den måde hjælpe til at optimere allerede eksisterende behandling samt understøtte udviklingen af nye behandlingsmodaliteter i T2D.