

Substrate metabolism in type 2 diabetes : an exercise and pharmacological approach

Citation for published version (APA):

Boon, H. (2009). *Substrate metabolism in type 2 diabetes : an exercise and pharmacological approach*.

Document status and date:

Published: 01/01/2009

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Samenvatting

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a disease diagnosed by hyperglycemia but characterised by severe disturbances in the regulation of both glucose and fat metabolism. A high energy intake and low energy expenditure through low physical activity are important risk factors for the development and progression of T2DM. Enlarged adipose tissue may have a decreased capacity to adequately take up and store dietary fatty acids (FA), leading to increased plasma FA flux to non-adipose tissues including skeletal muscle. This is particularly precarious when levels of physical activity and skeletal muscle FA oxidative capacity are decreased, as storage of these FA is then more likely to occur. This accumulation of lipids and subsequent formation of lipid metabolites may disturb cell function and induce or exacerbate insulin resistance in skeletal muscle. Exercise and exercise training may positively affect the disturbances in supply, uptake and oxidation of FA and carbohydrate, e.g. by increasing glucose uptake, FA oxidation and skeletal muscle FA oxidative capacity and by decreasing FA release. This occurs at least in part through pathways mediated by the AMP-activated protein kinase (AMPK). The AMPK pathway is not only an interesting target for the study of metabolic regulation in response to exercise, but also for pharmacological intervention. This thesis includes a series of studies on disturbances in glucose and fatty acid metabolism in type 2 diabetes mellitus and investigates two approaches to prevent and/or correct these disturbances: exercise and pharmacological targeting of the insulin-independent AMPK pathway. **Chapter 2** of this thesis describes a detailed study of substrate metabolism at rest, during exercise and subsequent post-exercise recovery in overweight type 2 diabetes patients using contemporary stable isotope tracer methodology. In long-term diagnosed, overweight T2DM patients adipose tissue lipolysis is increased when compared with healthy age- and weight-matched controls, resulting in higher FFA availability, uptake and oxidation, and lower carbohydrate oxidation rates at rest and during exercise. The greater adipose tissue lipolysis in T2DM is likely explained by adipose tissue insulin resistance to the suppression of lipolysis and an absence of hyperinsulinemia to compensate for this insulin resistance. Slight differences between our and previous data furthermore indicate that subjects' characteristics such as BMI, diet, level of physical fitness and basal plasma values can significantly influence the obtained results and are thus likely to complicate data interpretation if they remain unidentified. The results described in **chapters 2 and 3** of this thesis indicate that exercise, as a single bout or as part of a lifelong training program, represents an effective approach to prevent and/or improve metabolic disturbances associated with insulin resistance and T2DM. The results in **chapter 2** describe that acute exercise in type 2 diabetes

patients decreases plasma glucose levels. In addition, **chapter 3** demonstrates that being active throughout life is associated with an increased workload capacity, an increased capacity for FA oxidation and a lower body fat percentage when compared with healthy sedentary controls. This implies that a high fat oxidative capacity and healthy body composition can be maintained as long as sufficient physical activity is performed, even at a more advanced age. The lower skeletal muscle fat oxidative capacity found in obese and T2DM subjects when compared with trained controls may compromise the ability to oxidise the greater FA load and may predispose to greater ectopic lipid accumulation, insulin resistance and T2DM. At least part of the beneficial effects of exercise on substrate metabolism are proposed to be mediated by AMPK. **Chapters 4 and 5** of this thesis describe the effects of *in vivo* administration of the pharmacological AMPK activator AICAR on substrate metabolism in healthy subjects and type 2 diabetes patients, respectively. AICAR infusion induced a significant decline in plasma FFA and glucose concentrations, which was attributed to an inhibition of adipose tissue lipolysis and hepatic glucose output. These data suggest that AICAR has a significant inhibitory effect on adipose tissue FA release and plasma FFA concentration, which might lower lipid accumulation in non-adipose tissues and associated development or progression of insulin resistance. Though acute AICAR administration is shown to be safe and without direct side-effects, its long-term side effects warrant further investigation.

Type 2 diabetes (T2DM) is een aandoening die wordt gediagnosticeerd op basis van een verhoogde plasma glucoseconcentratie, maar die zich kenmerkt door ernstige verstoringen in niet alleen het glucose- maar ook het vetmetabolisme. Bij een grote massa vetweefsel kan de capaciteit van dit vetweefsel om vetten op te nemen of vast te houden in de vetcellen verminderd zijn. Dit leidt ertoe dat er een grotere flux van vetzuren zal zijn van het vetweefsel naar het bloed en vervolgens naar de overige organen, zoals de skeletspieren en pancreas. Vooral als er ook sprake is van weinig lichamelijke inspanning of een lage capaciteit van de spieren om vetten te verbranden, kan dit een probleem worden. In dit geval zal er eerder een opslag van vetzuren en vorming van lipidintermediären zijn in de skeletspieren en andere organen ('ectopische vetopslag'), wat kan leiden tot insulineresistentie. Lichamelijke inspanning en training kunnen de verstoringen in aanvoer, opname en verbranding van vetten en koolhydraten verbeteren, onder andere door het verhogen van de glucoseopname, de verbranding van vetzuren en de oxidatieve capaciteit van de skeletspieren. Deze processen worden deels gemedieerd door AMPK ('AMP-activated protein kinase'), een enzym dat de energiestatus in cellen reguleert. Dit proefschrift beschrijft een reeks studies naar verstoringen in glucose- en vetstofwisseling in type 2 diabetes mellitus en onderzoekt twee benaderingen ter voorkoming en / of correctie van deze verstoringen: lichaamsbeweging en farmacologische stimulering van de insuline-onafhankelijke AMPK signaleringscascade. **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift geeft een gedetailleerde beschrijving van substraatstofwisseling in rust, tijdens lichamelijke inspanning en het daaropvolgende herstel in T2DM patiënten met overgewicht. Hierbij wordt gebruik gemaakt van stabiele isotoop tracer methodologie. Bij lange-termijn gediagnosticeerde T2DM patiënten met overgewicht is de afgifte van vrije vetzuren vanuit het vetweefsel hoger, wat resulteert in een hogere plasma vrije vetzuur concentratie, en een hogere vetzuur opname en verbranding in weefsels. De koolhydraatverbranding in rust en tijdens inspanning is lager in vergelijking met gezonde controle personen met eenzelfde leeftijd en gewicht. De grotere afgifte van vetzuren door vetweefsel in T2DM is waarschijnlijk te verklaren door een verminderde gevoeligheid van het vetweefsel voor de onderdrukking van lipolyse door insuline en het ontbreken van hyperinsulinemie om voor deze insulineresistentie te compenseren. Deze resultaten bevestigen eerdere data die verstoringen in vetmetabolisme bij T2DM beschrijven. Bovendien blijkt uit deze data dat persoonskenmerken zoals BMI, dieet, het niveau van de fysieke fitheid en basale plasma waarden een grote invloed op de resultaten kunnen hebben en de interpretatie van de data kunnen bemoeilijken als zij niet gerapporteerd worden. De resultaten

beschreven in de **hoofdstukken 2 en 3** van dit proefschrift geven aan dat lichamelijke activiteit, of dat nu eenmalig of als onderdeel van een trainingsprogramma is, een effectieve manier is om verstoringen in de vet en koolhydraatstofwisseling karakteristiek voor insulineresistentie en T2DM te voorkomen en/of te verbeteren. De resultaten in **hoofdstuk 2** beschrijven dat eenmalige inspanning bij T2DM patiënten de plasmagluucoseconcentratie verlaagt. Daarnaast blijkt uit **hoofdstuk 3** dat een actieve leefstijl gedurende tientallen jaren geassocieerd is met een groter vermogen tot inspanning, een grotere capaciteit voor vetverbranding en een lager percentage lichaamsvet in vergelijking met een sedentaire leefstijl. Dit impliceert dat een hoge capaciteit tot vetverbranding en een gezonde lichaamssamenstelling kan worden gehandhaafd zolang er sprake is van voldoende lichamelijke inspanning, zelfs op een meer gevorderde leeftijd (~60 jaar). De lagere capaciteit om vetten te verbranden bij proefpersonen met obesitas en T2DM in vergelijking met getrainde controles kan hun capaciteit om een grote vetzuuraanvoer te verwerken, verminderen. Dit kan de kans op een grotere ectopische vetopslag, insulineresistentie en T2DM vergroten. Een deel van de gunstige effecten van lichaamsbeweging op substraatmetabolisme worden bewerkstelligd door AMPK, zoals een verbeterde opname van glucose in de spier, een hogere FA verbranding en verlaagde afgifte van FA. AMPK kan ook op farmacologische wijze worden geactiveerd door het middel 'AICAR'. In de **hoofdstukken 4 en 5** van dit proefschrift hebben we onderzoek gedaan naar de effecten van *in vivo* toediening van AICAR op substraatmetabolisme bij respectievelijk gezonde proefpersonen en type 2 diabetes patiënten. AICAR infusie veroorzaakt een aanzienlijke daling in plasma vrije vetzuur en glucose concentraties, die wordt toegeschreven aan een remming van vetweefsel lipolyse en hepatische glucose afgifte. Dit verlagende effect op de vrije vetzuurconcentratie zou een lagere ectopische vetopslag tot gevolg kunnen hebben, en de daarmee samenhangende ontwikkeling of progressie van insulineresistentie kunnen voorkomen of vertragen. Hoewel acute AICAR infusie veilig en zonder bijwerkingen is gebleken, behoeven eventuele bijwerkingen die na langere termijn kunnen ontstaan, nog nader onderzoek.