

# Reglering av glukosmetabolism i skelettmuskel hos människan

PAULINA SKROBUK, STEPHANIE VON KRAEMER, JOHANNES KÄRKKÄINEN OCH HEIKKI KOISTINEN

Insulin reglerar flera metabola reaktioner i skelettmuskel, som upptag och metabolism av glukos och fettsyror. Insulinresistens definieras som nedsatt biologiskt gensvar på insulin, och kännetecknar typ 2-diabetes och det metabola syndromet. Eftersom skelettmuskel är kroppens största metabola organ kommer en mera djupgående förståelse för de molekylära reaktionsvägarna i muskel som påverkar metabolismen att underlätta utvecklandet av nya behandlingsprinciper för att förbättra glukos- och lipidmetabolismen hos diabetiker; i synnerhet då de terapeutiska alternativen vid denna vanliga metabola sjukdom är begränsade.

## Inledning

Typ 2-diabetes mellitus (T2DM) är den vanligaste metabola sjukdomen; den utvecklas genom interaktion mellan både miljöfaktorer och genetiska faktorer (1). Fetma, stillasittande livsstil och en diet som innehåller för mycket fettsyror anses vara de viktigaste icke-genetiska orsakerna till den pågående pandemin av typ 2-diabetes. Insulinresistens är kännetecknet för T2DM, och *in vivo*-studier som använder insulinklamptechnik har visat att upptag av glukos i skelettmuskel under hyperinsulinemiska förhållanden är påtagligt nedsatt hos T2DM-patienter. Dessa rön är kliniskt relevanta, eftersom skelettmuskel är den plats där den största delen av glukosupptaget sker under insulinstimulerade förhållanden; den står för cirka 85 procent av det glukos som avlägsnas efter glukosinfusion (2). Vid fullt utvecklad T2DM kan hyperglykemi och andra metabola avvikelser sekundärt hämma insulinets verkan. *In vivo* samt *in vitro*-studier på normoglykemiska första gradens släktingar till T2DM-patienter tyder på att insulinresistens i skelettmuskel är en tidig defekt vid patogenesen till T2DM (3, 4). Studier som använder kärnmagnetisk resonansteknik (NMR) har lokaliserat den hastighetsbegränsande defekten vid insulinstimulerad glykogensyntes i T2DM-patienters skelettmuskel till glukostransporten (5).

## Reglering av glukostransport: insulinsignaltransduktion

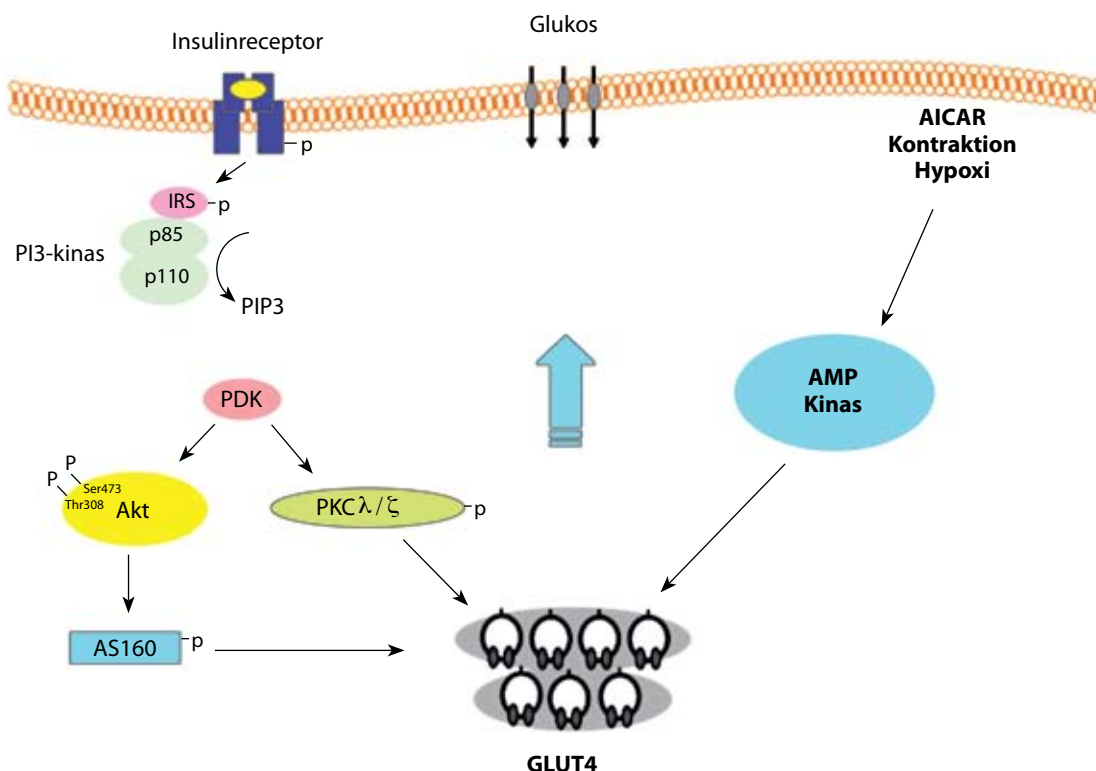
Insulinets inverkan på glukostransport och metabolism regleras av aktiveringen av signaltransduktionsvägar som förmedlas av insulinreceptorn (Figur 1). Insulinreceptorn är ett heterotetramert membranglykoprotein som består av två  $\alpha$ - och två  $\beta$ -subenheter (6). Insulinet binds till de extracellulära  $\alpha$ -subenheterna, vilket leder till att tyrosinkinaset i insulinreceptorns  $\beta$ -subenhet aktiveras. Detta medför att flera viktiga intracellulära proteiner fosforyleras, bl.a. olika insulinreceptorsubstrat (IRS) som förmedlar insulin signalen till effektorer längre fram i reaktionskedjan.

IRS-proteiner verkar som dockningsproteiner för signalmolekyler längre fram i kedjan, bl.a. den regulatoriska subenheten

## FÖRFATTARNA

Docent **Heikki Koistinen** är specialist i inre medicin vid HUCS. Han har tidigare forskat i diabetes vid bl.a. Karolinska Institutet i Stockholm, för närvarande forskar han vid Minerva.

Till Heikki Koistinens forskningsgrupp hör **Paulina Skrobuk**, MSc i bioteknik, **FK Stephanie von Krämer**, genetikstud. vid HU och **MK Johannes Kärkkäinen** med.stud. vid HU.



Figur 1.

En förenklad framställning av signalvägar som reglerar glukostransport in i skelettmuskel. Bindning av insulin till dess receptor leder till tyrosinfosorylering av insulinreceptorsubstratproteiner (IRS), vilket leder till aktivering av lipidkinas-fosfatidylinositol-3-kinas och bildning av sekundärbudbärare-PIP3. Detta aktiverar atypiskt proteinkinase C (PKC λ/ζ) och proteinkinase B/Akt via PDK (fosfoinositid-beroende proteinkinase) och resulterar i att det främjande glukostransportproteinet GLUT4 förflyttas till plasmamembranet. Överföring, dockning och fusion av GLUT4-vesiklerna till plasmamembranet möjliggör insulinstimulerad glukostransport in i muskelcellen. Vid insulinberoende stimulering av glukostransport och överföring av GLUT4 deltar AMP-aktiverad proteinkinase (AMPK), som aktiveras av förändringar i cellens energibalans t.ex. efter hypoxi eller muskelsammandragning. AICAR är en allmänt använd nukleosidanalog för aktivering av AMPK vid metabola studier. p85 = reglerande subenhet till PI3-kinas, p110 = katalytisk subenhet till PI3-kinas, AS160 = Akt-substrat 160.

fosfatidylinositol (PI) 3-kinas 85-kDa. Detta lipidkinas är nyckelenzymet i den klassiska signaltransduktionsvägen för insulin, och det reglerar ett antal biologiska processer som omfattar glukostransport, celltillväxt och differentiering, omorganisering av cellskelettet samt förflyttning av vesikler (7). Efter insulinstimulering associeras PI 3-kinas med tyrosinfosorylerad IRS-1 och katalyserar bildandet av fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfat. Detta leder till aktivering av de längre fram i kedjan belägna effektorerna proteinkinase B (PKB/Akt) och de atypiska kinase-C-isoformerna PKCζ och PKCλ, och till sist till överföring av glukostransportör 4 (GLUT4) till plasmamembranet samt till ökning av glukostransportaktiviteten (8).

Det faktum att det finns flera isoformer av effektorproteinerna gör att insulinsignaleringen blir mera invecklad och att regleringen i human skelettmuskel blir mera specifik. *siRNA*-medierad genspjälkning användes för att specifikt hämma uttrycket av IRS-1, IRS-2, Akt1 eller Akt2 i primära humana muskelceller, för att bestämma deras roll i glukos- och lipidmetabolismen. Dessa experiment avslöjade att IRS-1 och Akt2 behövs för myoblastdifferentiering och glukosmetabolism, medan IRS-2 och Akt1 har en stor roll vid lipidmetabolismen (9). Sålunda har insulinets signalvägar till metabola slutskeden olika isoformspecifika roller, vilket visas av hur IRS-1/Akt2 kontrollerar glukosmetabolism och hur IRS-2/Akt1 kontrollerar lipidmetabolismen.

---

## Tekniker för att studera intakt human skelettcell *in vitro*

Det har varit en stor metodologisk utmaning att studera de molekylära händelser som leder till insulinresistens i intakta humana vävnader. Trots att metabola helkroppsundersökningar är viktiga, så kan flera cirkulerande faktorer som graden av glykemi, lipidemi och flera hormonella och inflammatoriska faktorer inverka sekundärt på de metabola reaktionerna. För att komma över denna brist har det varit nödvändigt att utveckla *in vitro*-metoder för att få objektiva data om regleringen av insulinets verkan. Användande av isolerade strimlor av skelettmuskel gör det möjligt att göra metabola undersökningar under strikt kontrollerade förhållanden. Det går också att exponera isolerade strimlor från samma försöksperson för flera olika slags störningar. Oskadade skelettmuskelstrimlor kan fås från *musculus rectus abdominis* vid operationer eller från *vastus lateralis*-muskeln med lokalbedövning (10). Studier som har använt preparat med hela muskelstrimlor har visat att insulinresistenta patienter, t.ex. sjukligt feta, T2DM-patienter och kvinnor med gestationsdiabetes, har nedsatt insulinstimulerad glukostransportaktivitet (11). Dessa data visar att insulinresistens i skelettmuskel beror på defekter i glukostransporten, vilket stämmer väl överens med NMR-studierna. (5).

## Defekter i insulinets signaltransduktion i human skelettmuskel

Defekter i insulinets signalhändelser kan förklara insulinresistens på glukostransportnivå i skelettmuskel. Data om defekter i själva insulinreceptorn är tvetydiga, eftersom fosforyleringen av insulinreceptorn har rapporterats vara nedsatt eller oförändrad i T2DM (10, 11). Insulinstimulerad IRS-1-tyrosinfosforylering och PI-3-kinasaktivitet är dock nedsatta i skelettmuskel från personer med T2DM, utan några förändringar i IRS-1-proteininnehållet (12, 13). Defekter i aktivering av de atypiska PKC isoformerna har också rapporterats vid insulinresistens i skelettmuskel vid nedsatt glukostolerans (IGT) och T2DM (14, 15). Insulinets inverkan på PKB *in vivo* är normal hos personer med T2DM (16). Insulinstimulerad fosforylering av PKB/Akt vid Thr<sup>308</sup> och Akt-substrat 160 (AS160) är dock nedsatt vid T2DM (17). Dessa data verkar antyda att defekter i proximala insulin-signaleringshändelser leder till insulinresistens i T2DM. I

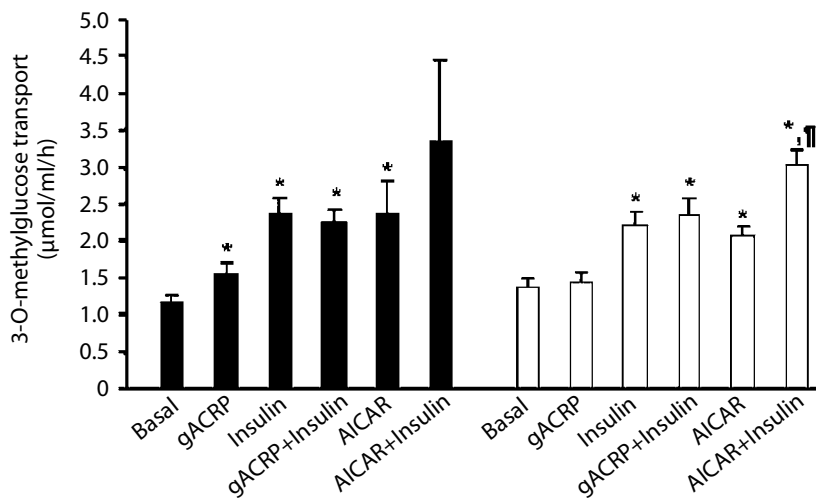
en kohort av normalt glukostoleranta första gradens släktingar till T2DM-patienter ser man dock en frikoppling mellan glukostransport och proximala insulin-signaleringshändelser: insulinets inverkan på glukostransport är nedsatt med 38 procent trots att signaleringen på Akt- och AS160-nivån är normal (18). Dessa data indikerar en möjlighet att minskad GLUT4-trafikering är ett tidigt steg i utvecklingen av T2DM.

## Överföring av GLUT4

Insulin stimulerar glukostransport i skelettmuskel genom att inducera överföring av GLUT4 från ett intracellulärt vesikulärt utrymme till plasmamembranet (19) (Figur 1). Den subcellulära lokaliseringen av GLUT4 och dess överföring till plasmamembranet sker på ett avvikande sätt i T2DM-patienters skelettmuskel (20), vanligen utan förändringar i den sammanlagda mängden GLUT4-protein (10, 11). Dessa data tyder på att defekter i trafikeringen och överföringen av GLUT4 är en orsak till insulinresistens i skelettmuskel. Ett sätt att undersöka om en allmän försämring i GLUT4-trafikering bidrar till insulinresistensen är att studera transportöverföring som följd av andra stimuli än insulin. Hypoxi leder till en av insulin oberoende ökning av glukostransport och GLUT4-överföring (Figur 1). Den hypoxi-inducerade ökningen av cellytans GLUT4-innehåll och glukostransport är dämpad i skelettmuskel från T2DM-patienter (21). Dessutom har undersökningar med användning av nukleosidanalogen 5-aminoimidazol-karboxamin-ribosid (AICAR) för att aktivera AMPK-signalvägar (som ökar glukostransporten oberoende av insulin) (Figur 1) visat minskat insulin- och AICAR-stimulerat gensvar på glukostransport och GLUT4-innehåll på cellytan hos män med T2DM (22). Dessa data tyder alltså på att en global defekt i GLUT4-trafikering förekommer i skelettmuskel från patienter med T2DM.

## Effekten av cytokiner på glukosmetabolismen i skelettmuskel

Adiponektin är en adipokin som ökar insulin-känsligheten i flera cell- och djurmodeller (23). Plasmakoncentrationen av adiponektin är nedsatt vid tillstånd med insulinresistens, som fetma och typ 2-diabetes. Exponering med adiponektinets globformade domän ökar insulin-känsligheten hos gnagare och stimule-



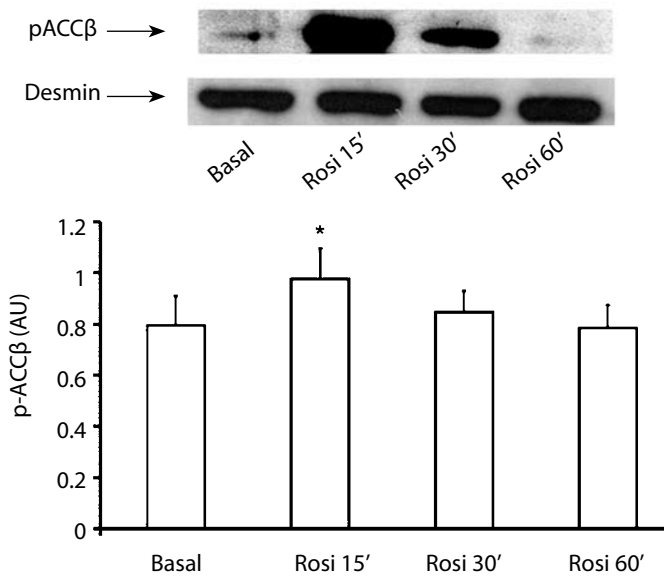
Figur 2. Öppna muskelbiopsier erhöles kirurgiskt från muskeln *vastus lateralis* från 12 män med typ 2-diabetes (svartakolumner) och 15 icke-diabetiska män (öppnakolumner). Muskelstrimlor isolerades och exponerades för globformat adiponektin (2,5 µg/ml), insulin (120 nM) eller AICAR (1 nM) i 60 minuter. Glukostransporten analyserades med avseende på ansamlingen av intracellulärt 3-O-metyl-[3H]-glukos. gACRP = globformat adiponektin, \* p < 0,05 jämfört med basal, ¶ p < 0,05 jämfört med respektive insulinstimulerade tillstånd. Data presenteras som medeltal ± standardfel. Reproducerat från originalpublikationen med vänligt tillstånd (26). Copyright Wiley.

rar glukostransporten i isolerad skelettmuskel från råttor (24, 25) Eftersom adiponektin och dess signalväg verkar vara väsentliga vid behandling av det metabola syndromet, är det kliniskt relevant att utvärdera adiponektinets metabola effekter direkt i human skelettmuskel. Vi fastställde effekten av globformat adiponektin på glukostransport i isolerade skelettmuskelstrimlor från *vastus lateralis*-muskelbiopsier från en kohort av 12 män med typ 2-diabetes och 15 män utan diabetes (26). Då isolerad skelettmuskel från män med typ 2-diabetes exponerades med globformat adiponektin ökade glukostransporten 1,3-faldigt (Figur 2). Det var överraskande att globformat adiponektin inte påverkade glukostransporten i isolerad skelettmuskel från icke-diabetiska män. Detta berodde inte på skillnader i uttrycket av adiponektinreceptorn, eftersom proteininnehållet i båda isoformerna av adiponektinreceptorn (AR1 and AR2) var likadant hos icke-diabetiska män och män med T2DM. Adiponektin modifierade varken basal eller insulinstimulerad fosforylering av Akt vid Ser<sup>473</sup> eller Thr<sup>308</sup> i någondera gruppen. Dessa data ger evidens som tyder på att adiponektin reglerar glukosmetabolismen via Akt-oberoende reaktionsvägar i skelettmuskel vid typ 2-diabetes.

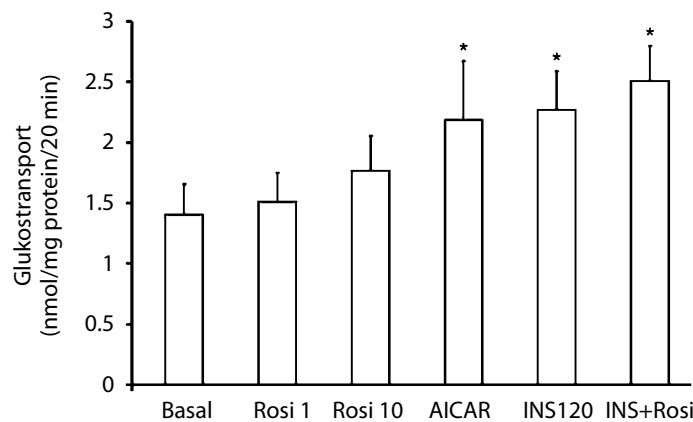
Interleukin 6 (IL-6) är ett proinflammatoriskt cytokin som har en central roll i hematopoesen och vid världens försvarsmekanismer, och det utgör en kraftig stimulus för produktionen av många akutfasproteiner i levern. På basis av undersökningar på adipocyter och hepatocyter har det antagits att IL-6 reglerar insulinkänsligheten negativt. Plasmanivån av IL-6 är dessutom förhöjd vid insulinresistent tillstånd. För att undersöka de direkta effekterna av IL-6 på glukosmetabolism i human skelettmuskel preparerades skelettmuskelstrimlor från *vastus lateralis*-biopsier från en kohort friska män (27). IL-6 ökade signifikant glukostransporten och glykogensyntesen i human skelettmuskel, men IL-6 invercade inte på insulinstimulerad glukostransport. Således ökar IL-6 glukosmetabolismen direkt i human skelettmuskel i vila. Eftersom skelettmuskel kan bli en primär källa för IL-6 under ansträngning, tyder dessa data på en viktig autokrin roll för IL-6 vid regleringen av substratmetabolism vid muskelsammandragning.

### AMPK och glukostransport

AMP-aktiverat proteinkinase (AMPK) är en central reglerare av cellens energitillstånd och



Figur 3. Fosforylering av ACC $\beta$ . Exponering av icke-diabetisk muskel för 10  $\mu$ M rosiglitazon resulterade i övergående ökning av fosforyleringen av ACC $\beta$ . Likartad proteinmängd i gelet bekräftades av oförändrad expression av desmin AU = godtyckliga enheter. \* p = 0,051 jämfört med basal (n = 5). Reproducerat från originalpublikationen (32) med vänligt tillstånd. Copyright Elsevier.



Figur 4. Öppna muskelbiopsier erhöles kirurgiskt från muskeln *vastus lateralis* från 15 icke-diabetiska män. Muskelstrimlor isolerades och exponerades för 1 eller 10  $\mu$ M rosiglitazon (Rosi 1 och Rosi 10), AICAR (1 mM), insulin (120 nM) eller en kombination av 10  $\mu$ M rosiglitazon och 120 nM insulin i 60 minuter. \* p < 0,05 jämfört med basal. Reproducerat från originalpublikationen (32) med vänligt tillstånd. Copyright Elsevier.

av olika metabola reaktionsvägar. En ökning av det intracellulära förhållandet mellan AMP och ATP aktiverar AMPK, vilket leder till stimulering av metabola processer, exempelvis glukostransport och oxidation av fettsyror, som försöker återställa cellens energibalans (28). I tidigare experiment använde vi nukleosidanalogen AICAR för att aktivera AMPK (22). Muskelstrimlor isolerades från öppna muskelbiopsier från friska män samt från män

med T2DM. T2DM-muskel var insulinresistent, vilket visades av nedsatt glukostransport och GLUT4-överföring som svar på insulin. När T2DM-muskel exponerades för en kombination av AICAR och insulin normaliserades dessa defekter dock helt. Sammantaget visar dessa data att AMPK är ett attraktivt mål för behandling av insulinresistens.

Tiazolidinedioner (TZD), som rosiglitazon eller pioglitazon, används allmänt som lä-

kemedel mot diabetes (29). TZD förbättrar insulinkänsligheten i hela kroppen genom att inrikta sig på peroxisomproliferatoraktiverad receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), en transkriptionsfaktor med högt uttryck i adipocyter (30). Aktivering av PPAR $\gamma$  leder till förändringar i transkriptionen av ett antal gener som reglerar adipogenesen samt upptaget och lagringen av fettsyror. Detta leder till omfördelning av lipider från cirkulationen, musklerna och levern till fettvävnad, vilket resulterar i förbättrad insulinkänslighet. Även om adipocyten anses vara TZD:s primära mål, är det också möjligt att TZD har direkta metabola effekter på andra vävnader, som skelettmuskel och lever. Akut exponering för TZD aktiverar direkt AMPK och ökar glukosupptaget och palmitatoxideringen i intakt skelettmuskel från gnagare (31). Direkta metabola effekter av TZD i intakt human skelettmuskel har dock inte påvisats. Vi rekryterade 15 icke-diabetiska män för att studera om rosiglitazon påverkar glukostransport i isolerade skelettmuskelstrimlor (32). Isolerade muskelstrimlor exponerades för rosiglitazon, AICAR eller insulin *in vitro*. Fosforylering av acetyl-CoA-karboxylas  $\beta$  (ACC $\beta$ ) ökade tillfälligt som svar på rosiglitazon (Figur 3). Detta visar att AMPK aktiverades i muskelstrimlor som svar på rosiglitazon, eftersom ACC $\beta$  är en välkänd målmolekyl av AMPK (28). Som väntat ökade AICAR och insulin glukostransporthastigheten i isolerade muskelstrimlor. Rosiglitazon påverkade dock inte glukostransporthastigheten i intakt human skelettmuskel (Figur 4). Eftersom signalvägen AMPK-ACC är av central betydelse för regleringen av fettsyreoxidationen (33), är det möjligt att rosiglitazon kan modifiera lipidmetabolismen akut i intakt human skelettmuskel. Denna hypotes bör prövas i framtida experiment.

### Avslutande kommentarer

Diabetes är ett livslångt tillstånd som kan leda till allvarliga medicinska komplikationer, bland annat hjärtsjukdom, stroke och njursjukdom. Den pågående pandemin av typ 2-diabetes innebär en enorm ekonomisk börda för hälso- och sjukvården, och den ökar också mängden mänskligt lidande. Det finns ett trängande behov av ett integrerat forskningsgrepp som kombinerar både kliniska och basvetenskapliga undersökningar för att identifiera nya angreppspunkter för att förebygga diabetes och förbättra behandlingen av sjukdomen.

### Tack

Forskningen i vår grupp har möjliggjorts av finansiering från Finlands Akademi, Mineravastiftelsen, Novo Nordisk Fonden, Sigrid Jusélius Stiftelse och Stiftelsen för diabetesforskning.

Docent Heikki Koistinen

Medicinska Forskningsinstitutet Minerva

Biomedicum 2U

Stockholmsgatan 8

00290 Helsingfors

heikki.koistinen@helsinki.fi

### Referenser

1. Kahn CR: Banting Lecture. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994;43:1066–84.
2. DeFronzo RA: Lilly lecture 1987. The triumvirate:  $\beta$ -cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667–687.
3. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, Groop L: Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:337–343.
4. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C: Insulin Resistance and Insulin Secretory Dysfunction as Precursors of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Prospective Studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993;329:977–982.
5. Cline GW, Petersen KF, Krssak M, Shen J, Hundal RS, Trajanoski Z, Inzucchi S, Dresner A, Rothman DL, Shulman GI: Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. 1999; *N Engl J Med* 341:240–246.
6. Kasuga M, Hedo JA, Yamada KM, Kahn CR: The structure of insulin receptor and its subunits. Evidence for multiple nonreduced forms and a 210,000 possible proreceptor. *J Biol Chem* 1982;257:10392–99.
7. Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K: Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J* 1998;333:47–490.
8. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR: Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:85–96.
9. Bouzakri K, Zachrisson A, Al-Khalili L, Zhang BB, Koistinen HA, Krook A, Zierath JR: siRNA-based gene silencing reveals specialized roles of IRS-1/Akt2 and IRS-2/Akt1 in glucose and lipid metabolism in human skeletal muscle. *Cell Metabolism* 2006;4:89–96.
10. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H: Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia* 2000;43:821–835.
11. Koistinen HA, Zierath JR: Regulation of glucose transport in human skeletal muscle. *Ann Med* 2002;4:410–418.
12. Krook A, Bjornholm M, Galuska D, Jiang X, Fahlman R, Myers M, Wallberg-Henriksson H, Zierath J: Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000;49:284–292.
13. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawat T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ: Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J. Clin. Invest.* 2000;105:311–320.
14. Kim Y-B, Kotani K, Ciaraldi TP, Henry RR, Kahn BB: Insulin-Stimulated Protein Kinase C  $\lambda/\zeta$  Activity Is Reduced in Skeletal Muscle of Humans With Obesity and Type 2 Diabetes: Reversal With Weight Reduction. *Diabetes* 2003;52:1935–42.

- 
15. Beeson M, Sajan MP, Dizon M, Grebenev D, Gomez-Daspet J, Miura A, Kanoh Y, Powe J, Bandyopadhyay G, Standaert ML, Farese RV: Activation of Protein Kinase C- $\zeta$  by Insulin and Phosphatidylinositol-3,4,5-(PO4) $_3$  Is Defective in Muscle in Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Tolerance: Amelioration by Rosiglitazone and Exercise. *Diabetes* 2003;52:1926–34.
  16. Kim YB, Nikoulina SE, Ciaraldi TP, Henry RR, Kahn BB: Normal insulin-dependent activation of Akt/protein kinase B, with diminished activation of phosphoinositide 3-kinase, in muscle in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1999;104:733–741.
  17. Karlsson HKR, Zierath JR, Kane S, Krook A, Lienhard GE, Wallberg-Henriksson H: Insulin-Stimulated Phosphorylation of the Akt Substrate AS160 Is Impaired in Skeletal Muscle of Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes* 2005;54:1692–97.
  18. Karlsson HKR, Ahlsen M, Zierath JR, Wallberg-Henriksson H, Koistinen HA: Insulin Signaling and Glucose Transport in Skeletal Muscle From First-Degree Relatives of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes* 2006;55:1283–88.
  19. Douen A, Ramlal T, Rastogi S, Bilan P, Cartee G, Vranic M, Holloszy J, Klip A: Exercise induces recruitment of the "insulin-responsive glucose transporter". Evidence for distinct intracellular insulin- and exercise- recruitable transporter pools in skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 1990;265:13427–30.
  20. Garvey WT, Maijanu L, Zhu JH, Brechtel-Hook G, Wallace P, Baron AD: Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. *J Clin Invest* 1998;101:2377–86.
  21. Ryder J, Yang J, Galuska D, Rincon J, Bjornholm M, Krook A, Lund S, Pedersen O, Wallberg-Henriksson H, Zierath J, Holman G: Use of a novel impermeable biotinylated photolabeling reagent to assess insulin- and hypoxia-stimulated cell surface GLUT4 content in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000;49:647–654.
  22. Koistinen HA, Galuska D, Chibalin AV, Yang J, Zierath JR, Holman GD, Wallberg-Henriksson H: 5-amino-imidazole carboxamide riboside increases glucose transport and cell-surface GLUT4 content in skeletal muscle from subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:1066–72.
  23. Kadowaki T, Yamauchi T: Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocr Rev* 2005;26:439–451.
  24. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941–946.
  25. Tomas E, Tsao T-S, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc, Itani SI, Lodish HF, Ruderman NB: Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:16309–313.
  26. Kuoppamaa H, Skrobuk P, Sihvo M, Hiukka A, Chibalin AV, Zierath JR, Koistinen HA: Globular adiponectin stimulates glucose transport in type 2 diabetic muscle. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2008;24:554–562.
  27. Glund S, Deshmukh A, Long YC, Moller T, Koistinen HA, Caidahl K, Zierath JR, Krook A: Interleukin-6 Directly Increases Glucose Metabolism in Resting Human Skeletal Muscle. *Diabetes* 2007;56:1630–37.
  28. Hardie DG: AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:774–785.
  29. Quinn CE, Hamilton PK, Lockhart CJ, McVeigh GE: Thiazolidinediones: effects on insulin resistance and the cardiovascular system. *British Journal of Pharmacology* 2008;153:636–645.
  30. Tontonoz P, Spiegelman BM: Fat and Beyond: The Diverse Biology of PPAR $\gamma$ . *Annual Review of Biochemistry* 2008;77:289–312.
  31. LeBrasseur NK, Kelly M, Tsao T-S, Farmer SR, Saha AK, Ruderman NB, Tomas E: Thiazolidinediones can rapidly activate AMP-activated protein kinase in mammalian tissues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E175–181.
  32. Skrobuk P, Kuoppamaa H, Hiukka A, Koistinen HA: Acute exposure to rosiglitazone does not regulate glucose transport in intact human skeletal muscle. *Metabolism*, 2009 In Press
  33. Long YC, Zierath JR: AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J. Clin. Invest.* 2006;116:1776–83.