

## Resumé (Dansk)

Det er velkendt, at de gavnlige effekter af fysisk aktivitet medfører en generel øget sundhedstilstand samt bidrager til forebyggelsen og behandlingen af en lang række sygdomme. For eksempel medfører regelmæssig træning øget glykemisk kontrol, hvilket til dels skyldes øget insulinstimuleret glukoseoptagelse i muskler både hos raske og insulinresistente individer. Skeletmuskulaturen er et af de største organer i kroppen og er derfor kvantitativt det vigtigste væv for insulinstimuleret glukoseoptagelse og dermed kroppens regulering af glukosehomeostasen. Ud over effekterne ved regelmæssig træning så er det vist, at også et enkeltstående arbejde øger insulins virkning i de tidligere arbejdende muskler. Dette som følge af en lokal kontraktionsmedieret mekanisme. Dog så er de bagvedliggende molekyllære mekanismer for ovenstående fænomen ikke helt klarlagt. Derudover er det stadig uklart, hvilke faktorer der påvirker graden af insulins virkning både i muskler og på helkropsniveau. Derfor er formålet med denne Ph.d. afhandling, at undersøge faktorer der er vigtige for insulins virkning i muskler samt den øgede insulinfølsomhed efter et enkeltstående arbejde.

I studie 1 fandt vi, at musklens evne til at øge insulins virkning efter et enkeltstående arbejde var afhængig af musklens træningstilstand med en nedsat evne i den trænede muskel. Dette betyder at øget insulin virkning i musklen som følge af regelmæssig træning, mindsker musklernes evne til at øge insulins virkning yderligere efter et enkeltstående arbejde. Samtidig fandt vi, at arbejdsinducerede fosforylering af TBC1D4 var lavere efter det enkeltstående arbejde formegentlig på grund af en nedsat aktivering af AMPK  $\alpha_2\beta_2\gamma_3$ . Tilsammen tyder dette på, at AMPK-TBC1D4 signaleringsaksen også spiller en afgørende rolle for den øgede insulinfølsomhed efter et enkeltstående arbejde i mennesker, som det tidligere er blevet vist i gnavere.

I studie 2 fandt vi, at virkningen af insulin på helkropsniveau efter et enkeltstående arbejde var afhængig af insulins virkning i de tidligere arbejdende muskler men også de ikke-arbejdende muskler. Et enkeltstående arbejde til udmattelse med en lille muskelgruppe medførte øget insulinfølsomhed i de tidligere arbejdende muskler, men samtidig medførte det også systemiske forandringer, der reducerede insulins virkning i de ikke-arbejdende muskler. På grund af den store mængde inaktiv muskelmasse resulterede det i en nedsat helkrops insulinfølsomhed efter et enkeltstående arbejde.

Ved brug af proteomics kunne vi i studie 3 identificere >4000 proteiner i pools af type I og type II muskelfibre taget før og efter en træningsperiode. Denne enorme database vedrørende fiber typer og træningsadaptationer bidrager til forståelse for musklers metabolisme og derudover medfører det mange muligheder for fremtidig forskning. I denne afhandling blev disse data brugt til at undersøge fibertype-specifikke forskelle i kapaciteten for insulinstimuleret glukoseoptagelse i human skeletmuskulatur. På baggrund af dette tyder det ikke på, at kapaciteten for glukosetransport og glykogensyntese er forskellig mellem fibertyper, mens kapaciteten for glukosefosforylering og

oxidering ser ud til at være højere i type I fibre. Den træningsinducerede øgede ekspresion af proteiner vigtige for insulinstimuleret glukoseoptagelse var ikke forskellig mellem fibertyper.

På baggrund af data opnået i studierne kan det konkluderes, at den øgede insulinfølsomhed efter et enkeltstående arbejde afhænger af træningsstatus, mængden af inaktiv vs. aktiv muskel og muligvis også fibertypefordelingen og -rekrutteringen. Resultaterne fra de tre studier vil i afhandlingen blive diskuteret i forhold til den eksisterende litteratur med det formål at identificere faktorer og mekanismer, der har betydning for den øgede insulinfølsomhed efter et enkeltstående arbejde.