

ABSTRACT

Project Code: RMU5380010
Project Title: Insulin signaling and mitogen-activated protein kinases in skeletal muscle of exercise-trained ovariectomized rats
Investigator: Assistant Professor Dr. Vitoon Saengsirisuwan
Department of Physiology, Faculty of Science, Mahidol University
E-mail Address: vitoon.sae@mahidol.ac.th
Project Period: June 15, 2010 – June 14, 2013

Insulin resistance of skeletal muscle glucose transport due to prolonged loss of ovarian function in ovariectomized (OVX) rats is accompanied by other features of the metabolic syndrome and may be confounded by increased calorie consumption. No study has reported the cellular mechanisms underlying the insulin-resistant state in skeletal muscle following prolonged ovariectomy with or without dietary manipulation. To address these issues, a number of metabolic characteristics, including glucose tolerance, insulin-stimulated skeletal muscle glucose transport, serum lipid profile, and visceral fat accumulation were determined in OVX rats that either had free access to food, pair feeding (PF) with SHAM or received a 35% reduction in food intake (calorie restriction; CR) for 12 weeks. In addition, the protein expression and functionality of specific elements of the PI3-kinase and MAPK pathways including insulin receptor (IR), insulin receptor substrate-1 (IRS-1), the p85 subunit of PI3-kinase, Akt, c-Jun NH₂-terminal kinase (SAPK/JNK), and p38 MAPK were evaluated. Skeletal muscle insulin resistance in OVX rats was associated with impaired tyrosine phosphorylation of IR and IRS-1, IRS-1 associated p85 subunit of PI3-kinase, and Akt Ser⁴⁷³ phosphorylation, whereas insulin-stimulated phosphorylation of IRS-1 Ser³⁰⁷, SAPK/JNK Thr¹⁸³/Tyr¹⁸⁵, and p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) Thr¹⁸⁰/Tyr¹⁸² was enhanced. PF did not restore insulin-stimulated glucose transport, indicating that insulin resistance in OVX rats is a consequence of ovarian hormone deprivation. In contrast, impaired insulin sensitivity and defective insulin signaling were not observed in the skeletal muscle of OVX+CR rats.

Additionally, the cellular mechanisms by which exercise training improved insulin action in OVX rats were assessed. The protein expression and functionality of signaling elements in skeletal muscle were evaluated in OVX rats that remained sedentary, performed exercise training (ET), received 2.5 μg/kg of 17-β estradiol (E₂), or underwent both treatments. Individual treatment with ET or E₂ increased GLUT-4 protein abundance in OVX muscles. ET improved IRS-1/pY but not the downstream signaling elements whereas E₂ restored the defects in the insulin signaling cascade. The combined treatment brought about an additive effect on insulin-stimulated glucose transport. However, no interactive effects of ET and E₂ on the signaling proteins involved in the regulation of glucose transport were observed. Conclusively, the present investigation provided evidence for the first time that 1) CR effectively prevented the development of insulin resistance and impaired insulin signaling in the skeletal muscle of OVX rats; and 2) the beneficial effect of ET on insulin action on skeletal muscle glucose transport in OVX rats was not due to adaptations of proteins in the insulin signaling cascade.

Keywords: insulin resistance, insulin signaling, MAPK, calorie restriction, exercise, estrogen, ovariectomy

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: RMU5380010

ชื่อโครงการ: ผลของการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอต่อสัญญาณอินซูลินและ MAPK ในกล้ามเนื้อลายของหนูที่เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินจากการตัดรังไข่

ชื่อนักวิจัย: ผศ.ดร. วิฑูร แสงศิริสุวรรณ
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address: vitoon.sae@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ 15 มิถุนายน 2553 – 14 มิถุนายน 2556

ภาวะดื้อต่ออินซูลินที่พบในกล้ามเนื้อของหนูแรทที่ถูกตัดรังไข่ อาจเกิดขึ้นได้จากการขาดฮอร์โมนจากรังไข่หรือจากการกินที่เพิ่มขึ้นซึ่งเป็นผลจากการตัดรังไข่ออก การศึกษาที่หนึ่งทำการเปรียบเทียบตัวแปรทางเมแทบอลิซึมในสัตว์ทดลองสี่กลุ่มได้แก่ หนูแรทที่ไม่ถูกตัดรังไข่ หนูแรทที่ตัดรังไข่ออก หนูแรทที่ตัดรังไข่ออกที่กินอาหารในปริมาณเท่ากับหนูแรทที่ไม่ถูกตัดรังไข่ และหนูแรทที่ตัดรังไข่ออกที่กินอาหารปริมาณน้อยกว่าหนูแรทที่ตัดรังไข่ออรร้อยละ 35 เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ตัวแปรที่ศึกษา ได้แก่ ความสามารถของร่างกายในการรักษาระดับกลูโคสในเลือด ผลของอินซูลินในการกระตุ้นอัตราการขนถ่ายกลูโคสของกล้ามเนื้อ ระดับไขมันในเลือด และปริมาณไขมันที่สะสมในช่องท้อง ปริมาณและการทำงานของโปรตีนสัญญาณอินซูลินและ MAPK ในกล้ามเนื้อลาย ผลการทดลองพบว่าหนูตัดรังไข่มีความผิดปกติในการทำงานของโปรตีนสัญญาณอินซูลินและ MAPK ภาวะดื้อต่ออินซูลินยังคงมีในหนูตัดรังไข่ที่กินอาหารปริมาณเท่ากับหนูแรทที่ไม่ถูกตัดรังไข่ ดังนั้นภาวะดื้อต่ออินซูลินในหนูตัดรังไข่เกิดจากการขาดฮอร์โมนจากรังไข่และไม่เกี่ยวข้องกับการกินที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ภาวะดื้อต่ออินซูลินและความบกพร่องของสัญญาณอินซูลินและ MAPK ในหนูตัดรังไข่ที่ถูกจำกัดอาหารลงร้อยละ 35 มีค่าใกล้เคียงกับหนูแรทที่ไม่ถูกตัดรังไข่

การศึกษาที่สองทำการประเมินผลของการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอต่อปริมาณและการทำงานของโปรตีนสัญญาณอินซูลินและ MAPK ในกล้ามเนื้อลายในหนูตัดรังไข่ พบว่าการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ไม่มีผลต่อความบกพร่องของโปรตีนสัญญาณในกล้ามเนื้อของหนูตัดรังไข่ แต่เพิ่มการแสดงออกของโปรตีนขนถ่ายกลูโคสในกล้ามเนื้อ อัตราการขนถ่ายกลูโคสเข้ากล้ามเนื้อของหนูตัดรังไข่มีค่าสูงขึ้นในกลุ่มที่ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอร่วมกับได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทน อย่างไรก็ตาม การออกกำลังกายและฮอร์โมนทดแทนไม่มีผลเสริมกันต่อการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนสัญญาณหรือตัวแปรอื่นๆที่เกี่ยวข้อง การศึกษาทั้งสองส่วนสรุปได้ว่า 1) การจำกัดอาหารลงร้อยละ 35 สามารถป้องกันการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินและความบกพร่องของโปรตีนสัญญาณในกล้ามเนื้อลายของหนูตัดรังไข่ และ 2) กลไกที่การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอในการเพิ่มฤทธิ์ของอินซูลินในการกระตุ้นการขนถ่ายกลูโคส โดยไม่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนสัญญาณในกล้ามเนื้อ

คำหลัก: insulin resistance, insulin signaling, MAPK, calorie restriction, exercise, estrogen, ovariectomy