

Received: 2013.10.02  
Accepted: 2014.10.03  
Published: 2015.01.16

## Rola SIRT1 w patogenezie insulinooporności mięśni szkieletowych

### The role of SIRT1 in the pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle

Magdalena Stefanowicz<sup>1</sup>, Marek Strączkowski<sup>1,2</sup>, Monika Karczewska-Kupczewska<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>2</sup>Zakład Profilaktyki Chorób Metabolicznych, Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie

#### Streszczenie

Insulinooporność mięśni szkieletowych przejawia się zmniejszoną zdolnością insuliny do stymulowania wychwyty glukozy z powodu zaburzeń w jej sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. W regulacji metabolizmu glukozy i lipidów mięśni szkieletowych uczestniczy sirtuina 1 (SIRT1) należąca do rodziny sirtuin (Sir2; silent information regulator 2 protein). Liczne badania eksperymentalne wskazują na rolę SIRT1 w patogenezie insulinooporności mięśni szkieletowych. SIRT1 bezpośrednio wpływa na insulinowy szlak przekaźnictwa sygnałowego. Zwiększa zależną od insuliny fosforylację IRS2 i aktywację Akt. Ponadto SIRT1 współdziałając z PGC1 $\alpha$  i AMPK stymuluje wychwyt glukozy oraz zwiększa oksydację kwasów tłuszczowych w mięśniach, przez co może zapobiegać insulinooporności. Aktywatory SIRT1 mogą mieć zastosowanie w terapii chorób związanych z insulinoopornością.

#### Słowa kluczowe:

SIRT1 • AMPK • insulinooporność • mięśnie szkieletowe

#### Summary

Skeletal muscle insulin resistance manifests as a decreased ability of insulin to stimulate glucose uptake in consequence of an impairment in its intracellular signaling. Sirtuin 1 (SIRT1), which belongs to the family of sirtuins (Sir2; silent information regulator 2 protein) participates in the regulation of skeletal muscle glucose and lipid metabolism. Experimental studies indicate that SIRT1 may play a role in the pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance. SIRT1 directly influences insulin signal transduction pathway. It increases insulin-dependent IRS2 phosphorylation and Akt activation. Moreover, SIRT1 interacts with PGC1 $\alpha$  and AMPK to stimulate muscle glucose uptake and fatty acid oxidation and thus it can prevent insulin resistance. SIRT1 activators might be useful in the treatment of insulin resistance-related diseases.

#### Keywords:

SIRT1 • AMPK • insulin resistance • skeletal muscle

#### Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1136379>

#### Word count:

1566

#### Tables:

–

#### Figures:

2

#### References:

42

**Adres autorki:** mgr Magdalena Stefanowicz, Zakład Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. J. Kilińskiego 1, 15-089 Białystok; e-mail: magdalenazielska.umb@gmail.com

## WPROWADZENIE

Insulinooporność mięśni szkieletowych przejawia się obniżonym wychwytem glukozy przez mięśnie oraz zmniejszeniem tempa syntezy glikogenu. Jest to spowodowane zaburzeniami sygnalizacji insuliny w mięśniach.

Mięśnie szkieletowe są jedną z tkanek organizmu uczestniczących w utrzymaniu homeostazy glukozy [24]. Odpowiadają za prawie 80% stymulowanego przez insulinę tkankowego wychwyty glukozy [8]. Insulina promuje tlenową przemianę metabolitów glukozy, a także pobudza syntezę glikogenu. Najważniejszym defektem prowadzącym do rozwoju insulinooporności w mięśniach są zaburzenia postreceptorowej sygnalizacji insuliny, które wiążą się z upośledzoną translokacją transportera glukozy 4 (GLUT4; glucose transporter 4) do błony komórkowej i w konsekwencji ze zmniejszonym transportem glukozy do wnętrza miocytów [2].

Drugim podstawowym substratem energetycznym wykorzystywanym przez mięśnie szkieletowe są wolne kwasy tłuszczowe. Ulegają one utlenianiu w procesie beta-oksydacji. Osoby z małą wrażliwością na insulinę charakteryzują się zmniejszonym utlenianiem wolnych kwasów tłuszczowych w mięśniach. Powoduje to nadmierną akumulację lipidów i zaburzeń sygnalizacji insuliny w mięśniach szkieletowych [16]. Ponadto mięśnie szkieletowe mają zdolność do zmiany metabolizmu z dominującej oksydacji lipidów na czczo na zwiększoną oksydację glukozy w warunkach stymulacji insuliną, co określa się mianem „elastyczności metabolicznej” [18]. Pacjenci z cukrzycą typu 2 charakteryzują się brakiem „elastyczności metabolicznej”, ponieważ mechanizm „przełączania” metabolizmu jest u nich zaburzony [35].

Insulinooporność charakteryzuje się także zmianami w wydajności mitochondriów mięśni szkieletowych. Zdolności oksydacyjne miocytów zależą od liczby i prawidłowego funkcjonowania mitochondriów. Mięśnie szkieletowe chorych na cukrzycę typu 2 wykazują obniżenie wydajności cyklu Krebsa i łańcucha oddechowego (spadek wytwarzanego ATP) [17,42]. U osób z niewielką wrażliwością na insulinę, których rodzice chorowali na cukrzycę typu 2, za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego z użyciem <sup>31</sup>P, wykazano zmniejszenie tempa fosforylacji oksydacyjnej w mięśniach [28].

W regulacji metabolizmu glukozy i lipidów w aktywnych metabolicznie tkankach, w tym w mięśniach szkieletowych uczestniczy sirtuina 1 (SIRT1) należąca do rodziny sirtuin (Sir2; silent information regulator 2 protein). Jest to wysoce konserwatywna rodzina deacetylaz i ADP –

rybozylotransferaz, które do aktywacji wymagają NAD<sup>+</sup> [22]. Sirtuiny po raz pierwszy zidentyfikowano w pączkujących drożdżach *Saccharomyces cerevisiae* jako białka zaangażowane w regulację replikacji [15]. U ssaków rodzina sirtuin jest reprezentowana przez siedem białek (przypisanych kolejno SIRT1-7), z których najlepiej jest przebadana SIRT1 [22,39]. Wykazano ekspresję SIRT1 w mięśniach szkieletowych, podwzgórze, wątrobie, adipocytach, sercu oraz w śródbłonku. SIRT1-7 są różnie umiejscowione w komórce: SIRT1, 6 i 7 w jądrze. SIRT2 występuje w cytoplazmie, ale przemieszcza się z niej do jądra komórkowego. SIRT3, SIRT4 i SIRT5 znajdują się w mitochondriach [10,33].

Badania wskazują, że do aktywacji SIRT1 w tkankach dochodzi w warunkach ograniczonej podaży pożywienia. Wykazano, że SIRT1 pobudza glukoneogenezę w wątrobie. SIRT1 aktywuje także mobilizację tłuszczu z białej tkanki tłuszczowej, co jest jedną z najważniejszych odpowiedzi metabolicznych organizmu na ograniczenie kalorii. Ponadto, w warunkach niedoboru pożywienia, SIRT1 zwiększa utlenianie kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych [29].

SIRT1 bierze udział w procesach różnicowania tkanki tłuszczowej oraz mięśni szkieletowych. W badaniach prowadzonych z użyciem hodowli komórek mięśniowych wykazano, że zwiększenie aktywności SIRT1 doprowadza do deacetylacji czynnika miogenego MyoD i tym samym zaburza procesy miogenezy na wczesnych etapach różnicowania komórek [1,11]. Wykazano również, że SIRT1 hamuje adipogenezę przez hamowanie ekspresji genu receptora aktywowanego przez proliferatory peroksisomów gamma (PPAR $\gamma$ , peroxisome proliferator-activated receptor gamma), odgrywającego główną rolę w różnicowaniu adipocytów oraz jego genów docelowych [21].

Ponadto liczne badania na modelach zwierzęcych wskazują, że sirtuiny biorą udział w regulacji procesów związanych z długowiecznością. Zastosowanie białek SIRT bierze się pod uwagę w leczeniu chorób związanych ze starzeniem się, zwłaszcza chorób układu krążenia, cukrzycy typu 2 oraz zaburzeń neurodegeneracyjnych [39].

## EKSPRESJA SIRT1 W TKANKACH W RÓŻNYCH STANACH INSULINOOPORNOŚCI

Coraz więcej danych wskazuje, że SIRT1 może odgrywać rolę w patogenezie insulinooporności. Wykazano, że nadekspresja genu SIRT1 w komórkach  $\beta$  wysp trzustkowych myszy zwiększa wydzielanie insuliny w warunkach stymulacji glukozą i poprawia tolerancję glukozy [27].

Deng i wsp. zaobserwowali obniżone stężenie białka SIRT1 w wątrobie szczurów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby karmionych pokarmem o dużej zawartości tłuszczu [9]. Ponadto obniżenie zawartości białka SIRT1 wykazano w mięśniach szkieletowych myszy z upośledzoną tolerancją glukozy, po 16-tygodniowym stosowaniu diety wysokotłuszczowej. Obniżenie stężenia białka SIRT1 stwierdzono również w liniach komórek wątrobowych HepG2, w których insulinooporność indukowano glukozaminą. Komórki mięśniowe C2C12, indukowane palmitynianem, charakteryzowały się także zmniejszoną zawartością białka SIRT1 [36].

Crujeiras i wsp. wykazali, że obniżenie kaloryczności pożywienia o 30% osobom otyłym przez 8 tygodni spowodowało zwiększenie ekspresji genu SIRT1 w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC; peripheral blood mononuclear cell) [6]. Kreutzenberg i wsp. dodatkowo wykazali obniżenie ekspresji genu i aktywności białka SIRT1 w PBMC u osób z insulinoopornością i zespołem metabolicznym [7].

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że zmniejszenie ekspresji białka SIRT1 przez interferencję RNA lub podanie inhibitora SIRT1 – sirtinolu, łączyło się ze znaczną redukcją stymulowanej przez insulinę fosforylacji tyrozyny w receptorze insulinowym oraz syntezy glikogenu w komórkach HepG2. Zwiększenie ekspresji białka SIRT1 w miotubach C2C12, przez ich zainfekowanie rekombinowanym HSV kodującym *SIRT1*, nie miało istotnego wpływu na wychwyty glukozy w warunkach podstawowych, natomiast powodowało istotne zwiększenie tego wychwyty w warunkach insulinooporności indukowanej palmitynianem. Działanie SIRT1 było związane ze zwiększeniem fosforylacji białek sygnałowych insuliny i zależało od aktywności SIRT1 jako deacetylasy [36].

Resweratrol – związek poprawiający wrażliwość na insulinę, zwiększa także zawartość białka i aktywność SIRT1 w komórkach. Obecność SIRT1 jest potrzebna do poprawy wrażliwości na insulinę i stymulacji syntezy glikogenu pod wpływem resweratrolu [5].

Milne i wsp. zidentyfikowali i scharakteryzowali małe cząsteczki, będące aktywatorami SIRT1. Są strukturalnie niezależne i 1000-krotnie silniejsze od resweratrolu. Związki te poprawiały wrażliwość na insulinę, obniżały stężenie glukozy w osoczu oraz zwiększały wydajność mitochondriów u myszy z otyłością indukowaną dietą oraz genetycznie otyłych. U szczurów Zucker fa/fa badania z zastosowaniem klamry hiperinsulinemicznej normoglikemicznej wykazały, że aktywatory SIRT1 poprawiają wrażliwość na insulinę [25].

Podsumowując, obniżenie ekspresji i aktywności SIRT1 w tkankach może odgrywać rolę w patogenezie insulinooporności. Natomiast aktywatory SIRT1 mogą mieć zastosowanie w terapii chorób związanych z insulinoopornością.

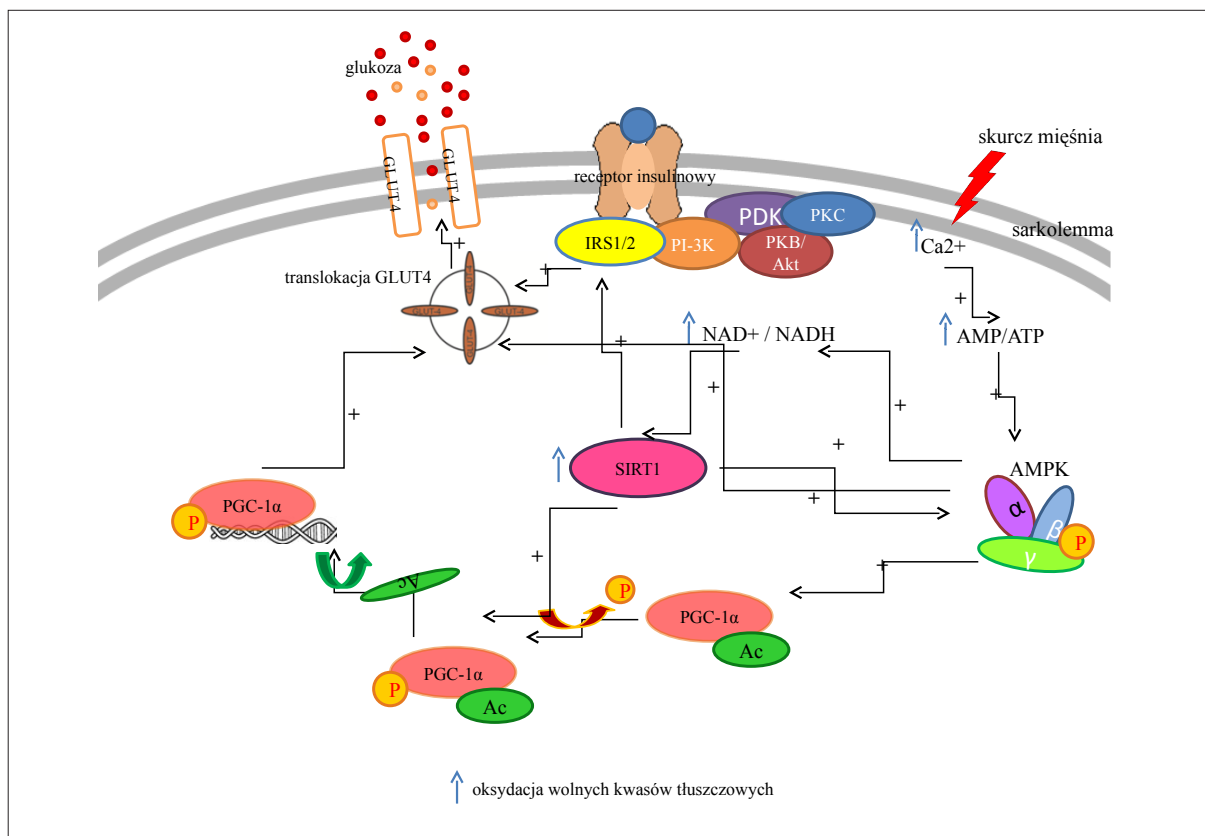
## MECHANIZMY ŁĄCZĄCE SIRT1 Z INSULINOOPORNOŚCIĄ MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Wiele danych wskazuje na udział SIRT1 w procesach metabolizmu mięśni szkieletowych, ale rola ta nie jest jeszcze do końca poznana. Badania wskazują, że SIRT1 jest zaangażowana w insulinowy szlak przekazywania sygnałowego. Wykazano, że SIRT1 zwiększa zależną od insuliny fosforylację reszt tyrozynowych substratu receptora insuliny 2 (IRS-2, insulin receptor substrate) i aktywację kinazy białkowej B (PKB, protein kinase B), określanej również jako białko Akt. Hamuje ponadto transkrypcję białkowej fosfatasy tyrozynowej 1 (PTP1B, protein-tyrosine phosphatase 1B), która jest negatywnym regulatorem sygnalizacji insuliny, głównie przez defosforylację receptora insuliny i IRS-1 [34]. SIRT1 znacząco obniża ekspresję PTP1B, zwłaszcza w stanie insulinooporności [40] (ryc. 1).

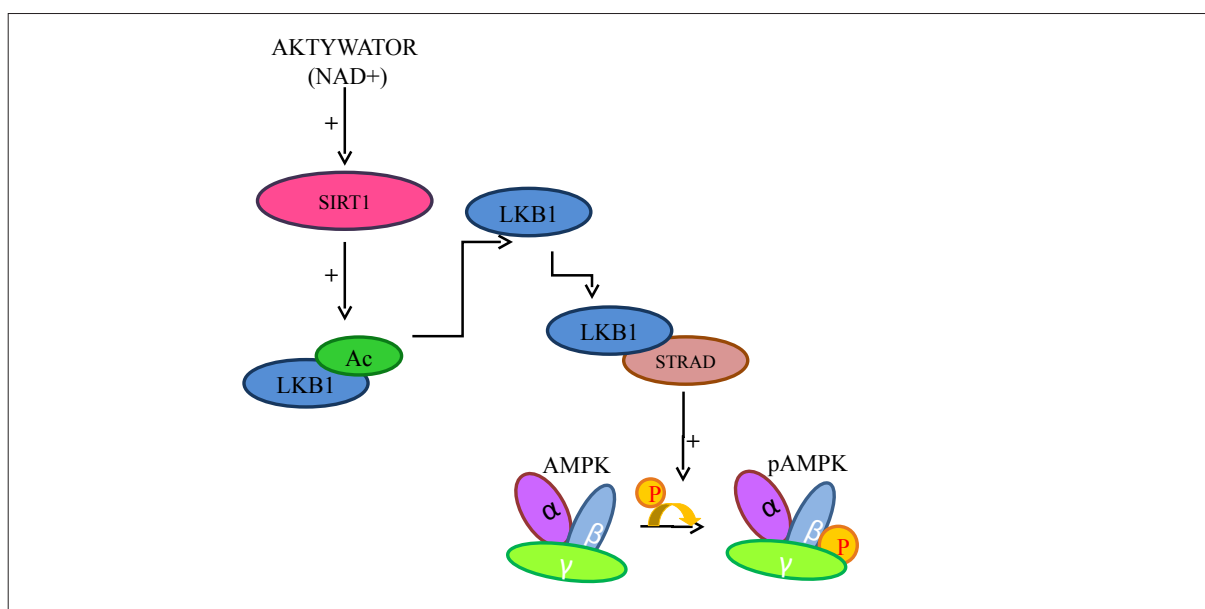
Koaktywator 1 $\alpha$  receptora gamma aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (PGC1 $\alpha$ , peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1- $\alpha$ ) odgrywa główną rolę w biogenezie mitochondriów i utlenianiu kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych. Ponadto uczestniczy w zależnym od insuliny i niezależnym od insuliny transporcie glukozy do komórki [4]. Michael i wsp. wykazali, że w hodowlach miotub transfekowanych adenowirusem z genem PGC-1 dochodziło do zwiększenia ekspresji mRNA GLUT4. Wzrost ekspresji GLUT4 był związany ze zwiększonym transportem glukozy w warunkach podstawowych, a także pod wpływem stymulacji insuliną. PGC-1 pośredniczy w zwiększeniu ekspresji GLUT4 przez wiązanie i pobudzenie aktywności mięśniowego czynnika transkrypcyjnego MEF2C. Dane te mogą sugerować, że SIRT1 jako aktywator PGC-1 $\alpha$  uczestniczy w poprawie wrażliwości na insulinę [23] (ryc.1).

Obniżenie stężenia glukozy w hodowlach mięśni szkieletowych wywołuje wzrost stężenia NAD<sup>+</sup>, substratu i koaktywatora SIRT1. W warunkach niedoboru pożywienia i niskich stężeń glukozy SIRT1 zwiększa utlenianie kwasów tłuszczowych kosztem utleniania glukozy [12]. SIRT1 aktywuje geny odpowiedzialne za mitochondrialną oksydację kwasów tłuszczowych poprzez deacetylację PGC1 $\alpha$  [20,30]. Ponadto SIRT1 przez deacetylację PGC1 $\alpha$  aktywuje transkrypcję genów zaangażowanych w mitochondrialną biogenezę [21] (ryc.1).

Kinaza białkowa aktywowana przez AMP (adenozynomonofosforan) (AMPK, AMP – activated protein kinase) jest komórkowym sensorem energetycznym obecnym we wszystkich komórkach eukariotycznych [13]. Bierze udział w regulacji metabolizmu lipidów i glukozy, dlatego też jest jednym z głównych enzymów odpowiedzialnych za utrzymanie homeostazy energetycznej w organizmie. Do aktywacji AMPK dochodzi pod wpływem zwiększenia stosunku AMP/ATP w komórce [26,39]. Wzrost aktywności tej kinazy powoduje wzrost tempa oksydacji kwasów tłuszczowych oraz zwiększenie wychwyty i utylizacji glu-



**Ryc. 1.** Rola SIRT1 w metabolizmie glukozy i lipidów w mięśniach szkieletowych. SIRT1 zwiększa zależną od insuliny fosforylację IRS1/2 i aktywację Akt, a współdziałając z PGC1α i AMPK stymuluje wychwyt glukozy oraz zwiększa oksydację kwasów tłuszczowych; Ac – reszta acetylowa; AMP – adenylomonofosforan; AMPK – kinaza białkowa aktywowana przez AMP; ATP – adenylotrifosforan; GLUT-4 – transporter glukozy 4; IRS – substrat receptora insulinowego; NAD<sup>+</sup> – postać utleniona dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego; NADH – postać zredukowana dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego; P – reszta fosforanowa; PDK-1 – kinaza 1 zależna od fosfatydoinozytolu; PI3K – 3-kinaza fosfatydoinozytolu; PKB/Akt – kinaza białkowa B; PKC – kinaza białkowa C; PGC1-α – koaktywator 1α receptora gamma aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów; SIRT1 – białko należące do rodziny sirtuin; „+” – pobudza



**Ryc. 2.** Mechanizmy aktywacji AMPK przez SIRT1. Aktywacja białka SIRT1 powoduje deacetylację LKB1, które wiąże się z białkiem STRAD. Kompleks LKB1-STRAD fosforyluje AMPK; Ac – reszta acetylowa; AMPK – kinaza białkowa aktywowana przez AMP; LKB1 – kinaza serynowo-treoninowej 11; P – reszta fosforanowa; STRAD – STE20-like related adaptor protein; „+” – pobudza

kozy w mięśniach [31]. AMPK stymuluje wychwyt glukozy przez zwiększenie translokacji GLUT4 do błony komórkowej [30]. Aktywacja AMPK w miocytach zwiększa utlenianie wolnych kwasów tłuszczowych za pośrednictwem PGC-1 $\alpha$  [37], przez co zmniejsza wewnątrzmiocytarną akumulację lipidów [31] (ryc. 1).

Najnowsze dane wskazują, że białka AMPK i SIRT1 mogą ze sobą współdziałać [3,14]. Sugeruje się, że AMPK zwiększa aktywność SIRT1 przez podnoszenie poziomu NAD<sup>+</sup> w komórce [36]. W aktywacji AMPK, w odpowiedzi na wysiłek fizyczny oraz ograniczenie kalorii, pośredniczy kinaza serynowo-treoninowej 11 (STK11, serine/threonine kinase-11, znana także jako LKB1, liver kinase B1) [32,41]. Na podstawie badań eksperymentalnych, Lan i wsp. zaproponowali mechanizm aktywacji LKB1 przez SIRT1. Według autorów wzrost aktywności SIRT1 prowadzi do deacetylacji reszt lizyny w LKB1. Powoduje to wzrost wiązania LKB1 z białkiem STRAD (STE20-like related adaptor protein) i aktywację AMPK (ryc. 2). Obserwacje wskazują, że SIRT1 i AMPK mogą aktywować siebie nawzajem [19].

SIRT1 współdziałając z AMPK może zapobiegać nadmiernej akumulacji lipidów i związanemu z nią zaburzonemu

działaniu insuliny w mięśniach szkieletowych. Ponadto SIRT1 aktywując AMPK stymuluje wychwyt glukozy w mięśniach, przez co może przeciwdziałać insulinooporności (ryc. 1).

## PODSUMOWANIE

SIRT1 bierze udział w metabolizmie glukozy i lipidów w tkankach aktywnych metabolicznie. Jego transkrypcja jest zwiększona w stanie ograniczonej podaży pożywienia, wówczas uruchamia ona mechanizmy związane z mobilizacją tłuszczów z białej tkanki tłuszczowej, oksydacją kwasów tłuszczowych w mięśniach oraz glukoneogenezą w wątrobie. Badania eksperymentalne wskazują na rolę SIRT1 w patogenezie insulinooporności mięśni szkieletowych. SIRT1 zwiększa zależną od insuliny fosforylację IRS2 i aktywację Akt. SIRT1 współdziałając z PGC1 $\alpha$  i AMPK zapobiega nadmiernej akumulacji lipidów w mięśniach i stymuluje wychwyt glukozy. Wszystkie te działania SIRT1 mogą mieć znaczenie w przeciwdziałaniu insulinooporności mięśni szkieletowych. Natomiast aktywatory SIRT1 mogą mieć zastosowanie w terapii chorób związanych z insulinoopornością.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Amat R., Planavila A., Chen S.L., Iglesias R., Giralt M., Villarroya F.: SIRT1 controls the transcription of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  co-activator-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) gene in skeletal muscle through the PGC-1 $\alpha$  autoregulatory loop and interaction with MyoD. *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 21872-21880
- [2] Blot V., McGraw T.E.: Molecular mechanisms controlling GLUT4 intracellular retention. *Mol. Biol. Cell*, 2008; 19: 3477-3487
- [3] Cantó C., Gerhart-Hines Z., Feige J.N., Lagouge M., Noriega L., Milne J.C., Elliott P.J., Puigserver P., Auwerx J.: AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD<sup>+</sup> metabolism and SIRT1 activity. *Nature*, 2009; 458: 1056-1060
- [4] Chan M.C., Arany Z.: The many roles of PGC-1 $\alpha$  in muscle – recent developments. *Metabolism*, 2014; 63: 441-451
- [5] Chung S., Yao H., Caito S., Hwang J.W., Arunachalam G., Rahman I.: Regulation of SIRT1 in cellular functions: role of polyphenols. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2010; 501: 79-90
- [6] Crujeiras A.B., Parra D., Goyenechea E., Martínez J.A.: Sirtuin gene expression in human mononuclear cells is modulated by caloric restriction. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2008; 38: 672-678
- [7] de Kreutzenberg S.V., Ceolotto G., Papparella I., Bortoluzzi A., Semplicini A., Dalla Man C., Cobelli C., Fadini G.P., Avogaro A.: Down-regulation of the longevity-associated protein sirtuin 1 in insulin resistance and metabolic syndrome: potential biochemical mechanisms. *Diabetes*, 2010; 59: 1006-1015
- [8] DeFronzo R.A.: Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev.*, 1997; 5: 177-269
- [9] Deng X.Q., Chen L.L., Li N.X.: The expression of SIRT1 in non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in rats. *Liver Int.*, 2007; 27: 708-715
- [10] Finkel T., Deng C.X., Mostoslavsky R.: Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*, 2009; 460, 587-591
- [11] Fulco M., Schiltz R.L., Iezzi S., King M.T., Zhao P., Kashiwaya Y., Hoffman E., Veech R.L., Sartorelli V.: Sir2 regulates skeletal muscle differentiation as a potential sensor of the redox state. *Mol. Cell*, 2003; 12: 51-62
- [12] Gerhart-Hines Z., Rodgers J.T., Bare O., Lerin C., Kim S.H., Mostoslavsky R., Alt F.W., Wu Z., Puigserver P.: Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC1- $\alpha$ . *EMBO J.*, 2007; 26: 1913-1923
- [13] Hardie D.G.: Sensing of energy and nutrients by AMP-activated protein kinase. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011; 93: 891S-896S
- [14] Hou X., Xu S., Maitland-Toolan K.A., Sato K., Jiang B., Ido Y., Lan F., Walsh K., Wierzbicki M., Verbeuren T.J., Cohen R.A., Zang M.: SIRT1 regulates hepatocyte lipid metabolism through activating AMP-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 20015-20026
- [15] Kaerberlein M., McVey M., Guarente L.: The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev.*, 1999; 13: 2570-2580
- [16] Kelley D.E., Goodpaster B., Wing R.R., Simoneau J.A.: Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am. J. Physiol.*, 1999; 277: E1130-E1141
- [17] Kelley D.E., He J., Menshikova E.V., Ritov V.B.: Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002; 51: 2944-2950
- [18] Kelley D.E., Mandarino L.J.: Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. *Diabetes*, 2000; 49: 677-683
- [19] Lan F., Cacicco J.M., Ruderman N., Ido Y.: SIRT1 modulation of the acetylation status, cytosolic localization, and activity of LKB1. Possible role in AMP-activated protein kinase activation. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 27628-27635
- [20] Lee W.J., Kim M., Park H.S., Kim H.S., Jeon M.J., Oh K.S., Koh E.H., Won J.C., Kim M.S., Oh G.T., Yoon M., Lee K.U., Park J.Y.: AMPK

activation increases fatty acid oxidation in skeletal muscle by activating PPAR $\alpha$  and PGC-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006; 340: 291-295

[21] Liang F, Kume S, Koya D.: SIRT1 and insulin resistance. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2009; 5: 367-373

[22] Lomb DJ, Laurent G, Haigis M.C.: Sirtuins regulate key aspects of lipid metabolism. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1804: 1652-1657

[23] Michael L.F., Wu Z., Cheatham R.B., Puigserver P., Adelmant G., Lehman J.J., Kelly D.P., Spiegelman B.M.: Restoration of insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) gene expression in muscle cells by the transcriptional coactivator PGC-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 3820-3825

[24] Mikłosz A., Konstantynowicz K., Stepek T., Chabowski A.: Rola białka AS160/TBC1D4 w transporcie glukozy do wnętrza miocytów. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 270-276

[25] Milne J.C., Lambert P.D., Schenk S., Carney D.P., Smith J.J., Gagne D.J., Jin L., Boss O., Perni R.B., Vu C.B., Bemis J.E., Xie R., Disch J.S., Ng P.Y., Nunes J.J. i wsp.: Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. *Nature*, 2007; 450: 712-716

[26] Misra P., Chakrabarti R.: The role of AMP kinase in diabetes. *Indian J. Med. Res.*, 2007; 125: 389-398

[27] Moynihan K.A., Grimm A.A., Plueger M.M., Bernal-Mizrachi E., Ford E., Cras-Meneur C., Permutt M.A., Imai S.: Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic  $\beta$  cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Cell Metab.*, 2005; 2: 105-117

[28] Petersen K.F., Dufour S., Befroy D., Garcia R., Shulman G.I.: Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350: 664-671

[29] Picard F., Kurtev M., Chung N., Topark-Ngarm A., Senawong T., Machado De Oliveira R., Leid M., McBurney M.W., Guarente L.: Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- $\gamma$ . *Nature*, 2004; 429: 771-776

[30] Rodgers J.T., Lerin C., Gerhart-Hines Z., Puigserver P.: Metabolic adaptations through the PGC-1 $\alpha$  and SIRT1 pathways. *FEBS Lett.*, 2008; 582: 46-53

[31] Ruderman N.B., Saha A.K.: Metabolic syndrome: adenosine monophosphate-activated protein kinase and malonyl coenzyme A. *Obesity*, 2006; 14 (Suppl. 1): 25S-33S

[32] Ruderman N.B., Xu X.J., Nelson L., Cacicedo J.M., Saha A.K., Lan F., Ido Y.: AMPK and SIRT1: a long-standing partnership? *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2010; 298: E751-E760

[33] Shoba B., Lwin Z.M., Ling L.S., Bay B.H., Yip G.W., Kumar S.D.: Function of sirtuins in biological tissues. *Anat. Rec.*, 2009; 292: 536-543

[34] Silva J.P., Wahlestedt C.: Role of Sirtuin 1 in metabolic regulation. *Drug Discov. Today*, 2010; 15: 781-791

[35] Storlien L., Oakes N.D., Kelley D.E.: Metabolic flexibility. *Proc. Nutr. Soc.*, 2004; 63: 363-368

[36] Sun C., Zhang F., Ge X., Yan T., Chen X., Shi X., Zhai Q.: SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab.*, 2007; 6: 307-319

[37] Suwa M., Nakano H., Kumagai S.: Effects of chronic AICAR treatment on fiber composition, enzyme activity, UCP3, and PGC-1 in rat muscles. *J. Appl. Physiol.*, 2003; 95: 960-968

[38] Towler M.C., Hardie D.G.: AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ. Res.*, 2007; 100: 328-341

[39] Wang Y., Liang Y., Vanhoutte P.M.: SIRT1 and AMPK in regulating mammalian senescence: a critical review and a working model. *FEBS Lett.*, 2011; 585: 986-994

[40] Zabolotny J.M., Kim Y.B.: Silencing insulin resistance through SIRT1. *Cell Metab.*, 2007; 6: 247-249

[41] Zhang B.B., Zhou G., Li C.: AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome. *Cell Metab.*, 2009; 9: 407-416

[42] Zorzano A., Hernández-Alvarez M.I., Palacín M., Mingrone G.: Alterations in the mitochondrial regulatory pathways constituted by the nuclear co-factors PGC-1 $\alpha$  or PGC-1 $\beta$  and mitofusin 2 in skeletal muscle in type 2 diabetes. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1797: 1028-1033

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.