



## EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VIA DE SINALIZAÇÃO DA INSULINA

---

**João Paulo G. Camporez**

Yale University School of Medicine – Estados Unidos

**Felipe N. Almeida**

Universidade de São Paulo – Brasil

**Anderson C. Marçal**

Universidade Federal de Sergipe – Brasil

**Resumo:** O *diabetes mellitus* é hoje um grande problema de saúde pública mundial. A sua prevalência chega a proporções epidêmicas, sendo o diabetes tipo 2 mais que 90% dos casos diagnosticados. Essa doença tem como característica etiológica a resistência periférica à insulina, caracterizada como uma resposta reduzida a este hormônio, apresentando-se associada a diversas patologias, como obesidade e hipertensão. Um constante esforço para desenvolver métodos de prevenção e controle do diabetes tem sido alvo de inúmeros pesquisadores nos últimos anos. Nesse contexto, o exercício é apontado como uma alternativa de significativa eficiência na prevenção e no controle do diabetes e de doenças associadas. A prática regular de exercício físico leva a uma melhora na sensibilidade periférica à insulina, alterando a funcionalidade de proteínas e enzimas envolvidas na transdução do sinal insulínico. Dessa forma, o exercício ameniza o estado de redução desse hormônio.

**Palavras-chave:** diabetes; exercício físico; sinalização da insulina.

## INTRODUÇÃO

*Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) possui atualmente prevalência epidêmica em todo o mundo, sendo considerada hoje como uma das principais ameaças à saúde. Nas últimas duas décadas tem ocorrido um explosivo aumento no número de pessoas diagnosticadas com diabetes ao redor do planeta. Enormes mudanças no ambiente, comportamento e estilo de vida dos seres humanos estão associados à obesidade e

ao diabetes. O DM2 atualmente acomete cerca de 140 milhões de pessoas em todo o mundo, e estima-se que poderá alcançar 300 milhões no ano de 2025 (ZIMMET; ALBERTI; SHAW, 2001).

As principais formas de DM são as do tipo 1 e 2. *Diabetes* tipo 1 (DMI) é causado primariamente, devido à destruição autoimune das células B das ilhotas pancreáticas, resultando em falta de insulina, que pode ser parcial ou total. Pacientes com essa doença necessitam de insulina exógena para prevenir a acidose, decorrente da formação de corpos cetônicos, e sobreviverem. DM2 é resultante da resistência periférica à ação da insulina e/ou uma deficiência em sua secreção. Indivíduos com esse tipo de diabetes não necessitam, na maioria das vezes, de insulina exógena, sendo possível o controle da doença com dieta, exercício físico ou fármacos. Esse tipo de *diabetes* corresponde a mais de 90% de todos os casos diagnosticados (ZIMMET; ALBERTI; SHAW, 2001; HAMDY et al., 2003).

A homeostasia glicêmica depende da produção hepática de glicose e de sua utilização pelos tecidos periféricos dependentes da insulina, como o fígado, o músculo e o tecido adiposo, e pelos tecidos não dependentes da insulina, como o sistema nervoso e os rins. Entretanto, em âmbito fisiológico, os dois principais órgãos-chave responsivos à insulina e importantes para manutenção glicêmica são os músculos esqueléticos e o fígado. Estudos demonstram que problemas na estimulação por insulina da síntese de glicogênio, devido a problemas no transporte de glicose no músculo esquelético, contribuem para o aumento da resistência à insulina muscular (ROTHMAN; SHULMAN; SHULMAN, 1992; SHULMAN et al., 1990). No fígado, problemas na estimulação por insulina da síntese de glicogênio e aumento na taxa de gliconeogênese são fatores importantes que contribuem para hiperglicemia e resistência à insulina (MAGNUSSON et al., 1992).

Embora seja conhecido e amplamente aceito que a disfunção das células beta é o principal fator para instalação do DM2, a resistência periférica à insulina está previamente presente na disfunção das células beta. Além disso, a reversão ou prevenção da resistência à insulina previne o desenvolvimento das complicações das células beta. Pois, além do papel da deficiência das células beta, o aumento da glicemia é decorrente da resistência à insulina muscular, que é responsável por cerca de 75% da captação de glicose proveniente da alimentação, e pelo aumento da produção hepática de glicose (SCHINNER et al., 2005). Portanto, o entendimento dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na ação da insulina e na resistência a esse hormônio ainda é um relevante desafio para as ciências médicas, assim como estratégias farmacológicas e não farmacológicas para a melhora da ação da insulina.

Além disso, o exercício físico tem emergido como um importante regulador do metabolismo, exercendo um papel fundamental no aumento da sensibilidade à

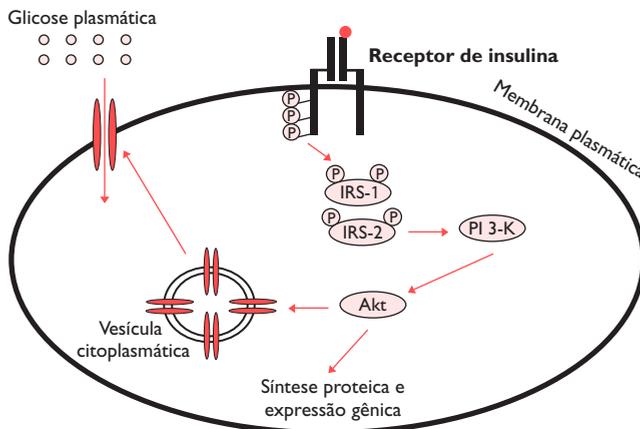
insulina, e conseqüentemente uma estratégia para prevenção e controle do DM2 (WOJTASZEWSKI; NIELSEN; RICHTER, 2002). Portanto, neste trabalho buscamos fazer uma revisão sobre os efeitos do exercício físico na via de sinalização da insulina.

## VIA DE SINALIZAÇÃO DA INSULINA

O receptor de insulina (IR) é expresso na maioria dos tecidos, havendo maior concentração no tecido adiposo, fígado e músculo esquelético. O IR é uma glicoproteína heterotetramérica, composto por duas subunidades  $\alpha$ , cada uma com 135 kDa, e duas subunidades  $\beta$ , cada uma com 95 kDa (KAHN, 1985). A subunidade  $\alpha$  é totalmente extracelular, possuindo o sítio de ligação da insulina, enquanto a subunidade  $\beta$  é uma proteína transmembrana com atividade tirosina cinase (KASUGA; KARLSSON; KAHN, 1982). Esse receptor age como uma enzima alostérica, em que a subunidade  $\alpha$  inibe a atividade tirosina cinase da subunidade  $\beta$ . A insulina, ao se ligar à subunidade  $\alpha$  de seu receptor, inibe sua ação, permitindo a atividade da subunidade  $\beta$ , que possui a capacidade de se autofosforilar e fosforilar outros substratos em resíduos de tirosina, desencadeando a ação biológica da insulina, como pode ser observado na Figura 1 (SALTIEL; KAHN, 2001).

**Figura 1**

Vias de sinalização da insulina. IRS-1 (Substrato do receptor de insulina 1), IRS-2 (Substrato do receptor de insulina 2), PI 3-K (fosfoinositol 3 quinase)



**Fonte:** Adaptada de Saltiel e Kahn (2001).

Até hoje foram descritas várias proteínas a jusante ao receptor de insulina, como os pertencentes à família dos substratos do receptor de insulina (IRS), Gab-1, p60<sup>dok</sup>, Cbl, APS e isoformas do Shc (SALTIEL; KAHN, 2001; PESSIN; SALTIEL, 2000).

Esses substratos são rapidamente fosforilados em tirosina, após a ligação da insulina ao seu receptor. A fosforilação de IRS cria sítios de reconhecimento para moléculas, contendo domínios com homologia a Src 2 (SH2), tais como a subunidade regulatória p85 da fosfatidilinositol 3-cinase (PI3-K) e fosfatase fosfotirosina (SHP2) (CHEATHAM; KAHN, 1995; SALTIEL; KAHN, 2001). Após a ativação do receptor de insulina, também ocorre o recrutamento da proteína ligante do receptor do fator de crescimento 2 (Grb2), levando à ativação da cinase regulada por sinais extracelulares (ERK), via relacionada com o crescimento, diferenciação e proliferação celular (SALTIEL; KAHN, 2001; SALTIEL; PESSIN, 2002).

Seis membros da família dos IRS foram descritos até o momento (WHITE, 1998; CAI et al., 2003), sendo os IRS-1 e 2 os mais extensamente estudados. Esses substratos são assim denominados pela ordem cronológica de identificação. O IRS-1 foi clonado em 1991 (SUN et al., 1991). O IRS-2 foi identificado e clonado em 1995 (SUN; WANG; ZHANG, 1995) e apresenta a maior homologia, tanto estrutural quanto na distribuição tecidual, ao IRS-1. O IRS-3 é o menor constituinte da família dos IRS, com 60 kDa. Foi clonado em 1997 e está expresso principalmente no tecido adiposo (LAVAN; LIENHARD, 1993; LAVAN; LANE; LIENHARD, 1997). O IRS-4 foi inicialmente identificado em linhagem celular de rim embrionário (FANTIN et al., 1998). IRS-5 e IRS-6 foram identificados mais recentemente (CAI et al., 2003; FAVRE et al., 2003).

Referente ao metabolismo e controle glicêmico, os IRS-1 e IRS-2 parecem possuir um papel central. A descrição de suas funções fisiológicas foi determinada com a realização de estudos em camundongos gerados sem os genes que codificam o IRS-1 e o IRS-2. Camundongos que não expressam o IRS-1 (*knockout* para o IRS-1) apresentaram retardo no crescimento e intolerância à glicose, mas não apresentaram hiperglicemia (ARAKI et al., 1994). Os camundongos *knockout* para o IRS-2 exibiram deficiência na secreção de insulina, já que essa proteína é importante para a manutenção da função das células beta, resistência ao hormônio e desenvolveram *diabetes* (WITHERS et al., 1998). Além disso, em um estudo clássico, utilizando animais *knockout* para IRS-1 ou IRS-2, foi possível observar que essas proteínas parecem ser mais importantes em determinados tecidos. O IRS-1 exibiu um maior papel referente à ação da insulina no músculo esquelético, enquanto o IRS-2 apresentou maior importância na ação da insulina no fígado (PREVIS et al., 2000).

A jusante as proteínas IRS-1/2 está a fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K). Ela é uma enzima que está envolvida de forma muito importante na regulação da mitogênese, diferenciação celular e transporte de glicose estimulada por insulina (SALTIEL; KAHN, 2001; SHEPHERD; NAVE; SIDDLE, 1995). Essa enzima é um heterodímero, composta por uma subunidade catalítica (p110) e de uma subunidade regulatória (p85),

possuindo 2 domínios SH2, que se associam com as proteínas IRSs fosforiladas em tirosina (MYERS et al., 1992). A subunidade p85 se dissocia da p110 ao se ligar a uma proteína IRS. Assim, a subunidade catalítica fosforila fosfoinosítídeos na posição 3, formando fosfatidilinositol-3-fosfato, fosfatidilinositol-3,4-fosfato (PIP2) e fosfatidilinositol-3,4,5-fosfato (PIP3), e dessa forma ativando proteínas a jusante (ALESSI; DOWNES, 1998; SALTIEL; KAHN, 2001).

Uma das principais proteínas a jusante a PI3K é a Akt (também denominada PKB). Essa proteína é uma cinase serina/treonina, possuindo alta homologia com a PKA e a PKC. Três diferentes isoformas foram identificadas em mamíferos (Akt<sub>1</sub>, Akt<sub>2</sub> e Akt<sub>3</sub>). Essa proteína é conservada desde os invertebrados até os mamíferos e apresenta alta homologia entre as espécies, enfatizando suas principais funções no desenvolvimento, proliferação celular e metabolismo celular (SCHINNER et al., 2005; VANHAESEBROECK; ALESSI, 2000). Akt medeia as ações da insulina no transporte de glicose, síntese de glicogênio, síntese proteica, lipogênese e inibição da gliconeogênese hepática. Essa enzima regula o transporte de glicose em músculo esquelético via os transportadores de glicose (GLUTs) (ALESSI; DOWNES, 1998; SCHINNER et al., 2005). Sob condições não estimuladas, a Akt se localiza no citoplasma da célula, enquanto em condições estimuladas a Akt se transloca para a membrana celular, onde pode se ligar a PIP2 e PIP3 (VANHAESEBROECK; ALESSI, 2000; KOHN et al., 1996). Na membrana plasmática, a Akt se colocaliza com a PDK, tornando-se ativada por meio de sua fosforilação nos resíduos de treonina 308 e serina 473. A fosforilação desses dois sítios é essencial para a ativação da Akt (SCHINNER et al., 2005).

Essa via de sinalização da insulina (IR/IRS/PI3K/Akt) é primordial para estimulação da captação de glicose e síntese de glicogênio. Em modelos animais de estudo da resistência à insulina, como envelhecimento, obesidade induzida por dieta rica em gorduras, diabetes experimental e hipertensão, foi demonstrado que a ativação dessa via está reduzida (CARVALHO et al., 1996; PRADA et al., 2005; SONG et al., 1999).

## O TRANSPORTADOR DE GLICOSE

A membrana plasmática das células é efetivamente impermeável à glicose; por isso, o movimento da glicose para dentro e para fora das células depende de proteínas transportadoras. Esse transporte pode ser dividido em duas formas: transporte ativo secundário e transporte facilitado, cada um envolvendo classes diferentes de transportadores. O transporte ativo secundário é responsável pela captação de glicose na mucosa intestinal e pela reabsorção renal de glicose, enquanto a captação de glicose pelos diferentes tecidos do corpo envolve uma família de transportadores de glicose (BROWN, 2000).

Atualmente, existem 13 membros dessa família de transportadores, indo do GLUT-1 ao GLUT-12 e mais o transportador mio-inositol HMIT-1. Até o momento, os transportadores mais bem caracterizados foram os GLUT-1 ao 4. Eles são proteínas transportadoras com 12 domínios transmembrânicos. O GLUT-1 é amplamente expressado pelos diferentes tecidos do corpo e é responsável pela captação basal de glicose. O GLUT-2 é expresso primariamente nas células beta das ilhotas pancreáticas e nos hepatócitos do fígado, e possui relativamente baixa afinidade pela glicose e alta capacidade de transporte. O GLUT-3 possui alta afinidade pela glicose e é expresso durante o desenvolvimento fetal e em neurônios na vida adulta. A proteína GLUT-4 é expressa restritamente nos adipócitos e nas células musculares, e é responsável pela captação de glicose estimulada pela insulina (KHAN; PESSIN, 2002; JOOST; THORENS, 2001).

A estimulação do transporte de glicose pela insulina nos adipócitos e nas células musculares envolve uma complexa via de sinalização (IR/IRS/PI3K/Akt), iniciada pela autofosforilação do IR e terminando na translocação de um pool de GLUT-4 a partir de estoques intracelulares para a membrana plasmática (SALTIEL; KAHN, 2001; WATSON; PESSIN, 2001). A deficiência do GLUT-4 pode estar relacionada à resistência à insulina. Camundongos *knockout* para o GLUT-4 no tecido muscular apresentam captação de glicose reduzida na condição basal, estimulada por insulina, e durante o exercício, o que desencadeia uma elevada resistência à insulina e intolerância à glicose. Já os animais *knockout* no tecido adiposo apresentam tolerância à glicose prejudicada, hiperinsulinemia e resistência secundária à insulina no músculo e no fígado (ABEL et al., 2001; ZISMAN et al., 2000). Tanto em modelos experimentais quanto em humanos foi demonstrado que, no envelhecimento, a expressão de GLUT-4 para obesidade e resistência à insulina está reduzida (HOUMARD et al., 1995; MACHADO; SHIMIZU; SAITO, 1993). Portanto, um aumento na expressão do GLUT-4 no tecido adiposo e muscular pode ser de grande importância para profilaxia ou melhora do estado de resistência à insulina.

## **EFEITOS DO EXERCÍCIO SOBRE A VIA DE SINALIZAÇÃO DA INSULINA**

O exercício físico tem sido amplamente aceito como uma estratégia alternativa a terapias farmacológicas para prevenção e tratamento de condições que levam à resistência à insulina. Pois tem sido demonstrado que o exercício aumenta a sensibilidade à insulina, tanto agudamente quanto cronicamente (LUCIANO et al., 2002; ROPELLE et al., 2006), além de estimular a captação e o metabolismo de glicose independentemente de insulina (KRAMER et al., 2007). Entretanto, ainda não é claro

como o exercício pode modular a via de sinalização da insulina e, conseqüentemente, melhorar a ação desse hormônio.

Estudos em ratos demonstraram que realizar corrida por 9 ou 10 semanas (ARIAS; GOSSELIN; CARTEE, 2001; KIM et al., 1995), ou natação durante 5 dias, aumentou a expressão proteica do IR (CHIBALIN et al., 2000) no músculo esquelético. Além disso, o livre acesso dos ratos a uma roda de corrida durante 3 semanas (KUMP; BOOTH, 2005), ou o treinamento sistematizado de corrida também por um período de 3 semanas em ratos obesos (HEVENER; REICHAERT; OLEFSKY, 2000), levou a um aumento da fosforilação da subunidade  $\beta$  do IR estimulada por insulina.

Agudamente, o exercício também parece influenciar a ativação do IR. Foi demonstrado recentemente que uma única sessão de exercício aumenta a fosforilação do IR, estimulada por insulina no músculo esquelético de ratos alimentados com dieta hiperlipídica (ROPELLE et al., 2006), em ratos envelhecidos (PAULI et al., 2010) e em camundongos diabéticos (MATOS et al., 2010), levando a uma melhora da sensibilidade à insulina nesses animais, que apresentaram redução da mesma. Além disso, o exercício agudo foi capaz de melhorar a ação da insulina no fígado de camundongos (LIMA et al., 2009) e no hipotálamo de ratos (FLORES et al., 2006), locais importantes de ação da insulina, já que no fígado a insulina inibe a gliconeogênese e no hipotálamo ela estimula a saciedade, inibindo a fome.

O treinamento de corrida por um período de 10 semanas, tanto em ratos jovens quanto em ratos envelhecidos (ARIAS; GOSSELIN; CARTEE, 2001), ou corrida por 15 dias em ratos obesos (SAENGSIRISUWAN et al., 2004), levou a um aumento da expressão proteica do IRS-1 ou a um aumento da expressão gênica após um treinamento de corrida por 9 semanas (KIM et al., 1995). Além disso, a natação por 5 dias (CHIBALIN et al., 2000) ou por 6 semanas (LUCIANO et al., 2002) levou a um aumento da fosforilação do IRS-1 em tirosina estimulada por insulina no músculo esquelético, e também a um aumento da fosforilação do IRS-2. Ainda, foi observado que, após uma sessão de exercício, a capacidade da insulina de estimular a fosforilação dos IRS no músculo esquelético de ratos e camundongos está aumentada (PAULI et al., 2010; ROPELLE et al., 2006). Além do músculo esquelético, também foram observados esses efeitos no fígado e no hipotálamo (FLORES et al., 2006; LIMA et al., 2009).

A importância da fosforilação dos IRSs é a transdução do sinal da insulina. A enzima jusante aos IRSs, que é ativada pela associação de um dos IRSs fosforilados a ela, é a PI3K. Tem sido demonstrado que o exercício físico pode levar a um aumento da associação das proteínas IRS-1/2 com a PI3K, conseqüentemente aumentando a sensibilidade à insulina. Tanto a natação por 5 dias ou 6 semanas (CHIBALIN et al., 2000; LUCIANO et al., 2002), quanto a corrida por 2 ou 12 semanas em ratos

jovens, velhos e obesos (ARIAS; GOSSELIN; CARTEE, 2001; BERNARD et al., 2005; CHRIST et al., 2002; SAENGSIKISUWAN et al., 2004), ou o treinamento de força por 12 semanas (KRISAN et al., 2004) aumentaram a associação dos IRS-1/2 com a PI3K, além de ter aumentado sua expressão proteica. Ainda, a corrida por 9 semanas em ratos também aumentou a expressão gênica dessa enzima, o que poderia explicar o aumento da expressão proteica (KIM et al., 1999). E ao compararem seres humanos, os indivíduos que eram corredores possuíam uma maior associação dessas proteínas do que os indivíduos sedentários (KIRWAN et al., 2000).

Ademais, também tem sido demonstrado que o exercício agudamente modula essa interação entre IRS e PI3K. Uma única sessão de treinamento em esteira por 60 minutos (HOWLETT et al., 2002), ou uma sessão de natação (FLORES et al., 2006; PAULI et al., 2010; ROPELLE et al., 2006), também aumentou a associação dos IRS-1/2 com a PI3K em ratos ou camundongos obesos, velhos ou diabéticos, tanto em músculo esquelético, fígado e hipotálamo. Em humanos também foi demonstrado em nível molecular esse papel agudo do exercício em aumentar a sensibilidade à insulina. Homens que realizaram 60 minutos de exercício aeróbico a 75% do  $VO_2$ max apresentaram aumento da associação do IRS-2 com a PI3K em músculo esquelético (HOWLETT et al., 2006).

Entretanto, também em seres humanos, quando os indivíduos realizaram um exercício excêntrico de alta intensidade, houve uma redução da associação do IRS-1 com a PI3K. Isso associa-se com uma resistência à insulina verificada nesses indivíduos após um *clamp* hiperinsulinêmico/euglicêmico (DEL AGUILA et al., 2000), teste considerado “padrão ouro” para avaliação da sensibilidade à insulina, em que é realizada a infusão constante de insulina em alta concentração e glicose, de acordo com a necessidade de cada indivíduo para manutenção da glicemia. Esse paradoxo do exercício, levando à resistência à insulina, pode ser explicado pela alta intensidade do exercício excêntrico. Esse tipo de atividade pode causar um processo pró-inflamatório no músculo esquelético, o que, conseqüentemente, levaria à redução temporária da sensibilidade à insulina.

A proteína-chave para estimular a captação de glicose ou síntese de glicogênio é a Akt. Essa proteína, como descrito anteriormente, é ativada a partir da ativação da via a montante a ela (IR/IRS/PI3K). Como o exercício modula essa via, conseqüentemente leva a um aumento da ativação de Akt. Em modelos animais, a corrida durante semanas (ARIAS; GOSSELIN; CARTEE, 2001; BERNARD et al., 2005; HEVENER; REICHART; OLEFSKY, 2000; SAENGSIKISUWAN et al., 2004) e a natação durante dias (CHIBALIN et al., 2000) ou semanas (LUCIANO et al., 2002) não alteraram a expressão proteica de Akt no músculo esquelético de ratos. Resultado semelhante ao encontrado em seres humanos, quando comparados corredores com

indivíduos sedentários (TERADA et al., 2001). No entanto, quando avaliada a fosforilação/atividade da Akt, a natação por dias (CHIBALIN et al., 2000) ou semanas (LUCIANO et al., 2002), a corrida por 3 semanas (HEVENER; REICHART; OLEFSKY, 2000) em ratos obesos, o livre acesso a uma roda de corrida pelo mesmo período (KUMP; BOOTH, 2005), e o treinamento de força por 12 semanas, também em ratos obesos (KRISAN et al., 2004), levaram a uma maior fosforilação/atividade da Akt estimulada por insulina. Esses resultados corroboram o aumento da sensibilidade à insulina em modelos de treinamento crônico de exercício.

Do mesmo modo, foi observado em animais jovens, obesos, velhos ou diabéticos que uma única sessão de exercício, seja natação ou corrida, leva a um aumento da fosforilação de Akt (FLORES et al., 2006; HOWLETT et al., 2002; ROPELLE et al., 2006; PAULI et al., 2010), tanto em músculo esquelético, quanto em fígado e hipotálamo. Esses efeitos agudos do exercício em aumentar a sensibilidade à insulina parecem estar envolvidos com uma redução de vias de sinalização pró-inflamatórias.

## **EFEITOS DO EXERCÍCIO SOBRE O TRANSPORTADOR DE GLICOSE**

Tem sido demonstrado que o exercício físico é uma excelente forma de melhorar a resistência à insulina. O treinamento físico aeróbico aplicado de forma crônica, seja em ratos normais (CHIBALIN et al., 2000; DAUGAARD et al., 2000; KUMP; BOOTH, 2005; LUCIANO et al., 2002; TERADA et al., 2001) ou em ratos obesos (CHRIST et al., 2002; HEVENER; REICHART; OLEFSKY, 2000; SAENGSIRISUWAN et al., 2004), levou a um aumento da expressão muscular do GLUT-4. Em seres humanos, o treinamento físico durante apenas 7 dias (COX et al., 1999) também proporcionou um aumento da expressão de GLUT-4 no músculo esquelético, resultado similar encontrado em corredores quando comparados com indivíduos sedentários (YU et al., 2001). Além disso, o treinamento de força em ratos, utilizando o exercício de agachamento por 12 semanas, também induziu a um aumento da expressão do GLUT-4 em fibras musculares de contração lenta (KRISAN et al., 2004).

Vale ressaltar que o exercício físico também é capaz de estimular o aumento na expressão e/ou translocação do GLUT-4 e, conseqüentemente, um aumento na captação de glicose por mecanismos independentes da via de sinalização da insulina (GOODYEAR; KAHN, 1998). Entre esses mecanismos estão inclusas a família das proteínas ativadas por  $Ca^{2+}$ /calmodulina (CaMK), a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) e a proteína quinase C atípica (PKC atípica) (KRAMER et al., 2007).

Portanto, o exercício mostra-se como uma excelente forma de aumentar a expressão muscular do transportador de glicose GLUT-4, uma proteína determinante para a captação muscular de glicose estimulada pela insulina.

## CONCLUSÃO

O exercício pode influenciar enormemente a ativação das proteínas intracelulares envolvida na transdução do sinal da insulina, principal hormônio envolvido na regulação do metabolismo da glicose. A maioria dos artigos, quando avaliou os efeitos agudos e crônicos do exercício sobre a atividade das PI3K/Akt, que são consideradas enzimas-chave no metabolismo da glicose, observou um aumento em sua ativação, correlacionando-se ao aumento na sensibilidade periférica à insulina. Resultado semelhante foi observado quando se avaliou a expressão muscular de GLUT-4. Dessa forma, podemos sugerir o exercício como uma excelente ferramenta não farmacológica para a prevenção e controle da resistência à insulina, que está estreitamente relacionada a outras patologias, como obesidade e *diabetes mellitus* tipo 2.

## EXERCISE EFFECTS UPON INSULIN SIGNALING PATHWAY

**Abstract:** *Diabetes mellitus* is a great problem of world public health. Its prevalence come epidemic proportion and diabetes type 2 reaches more than 90% of the cases. This disease has as etiologic characteristic the peripheral insulin resistance, characteristic as an abnormal response to an amount of this hormone, that is related a many pathogeneses such as obesity, hypertension and polycystic ovarian. A constant strain to develop methods of prevention and control of diabetes has been goal of many researches at last years. So, the exercise is indicated as an efficient alternative to prevention and control of diabetes and associate disease. Regular practice of physical exercise leads to an improvement on peripheral insulin resistance, altering the function of proteins and enzymes engaged in transduction signal from insulin. In this regard, exercise reduces the state of reduced action of this hormone.

**Keywords:** diabetes; physical exercise; insulin signaling.

## REFERÊNCIAS

- ABEL, E. D. et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. **Nature**, v. 409, n. 6821, p. 729-733, 2001.
- ALESSI, D. R.; DOWNES, C. P. The role of PI 3-Kinase in insulin action. **Biochim Biophys Acta**, v. 1436, n. 1-2, p. 151-164, 1998.

ARAKI, E. et al. Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. **Nature**, v. 372, n. 6502, p. 186-190, 1994.

ARIAS, E. B.; GOSELIN, L. E.; CARTEE, G. D. Exercise training eliminates age-related differences in skeletal muscle insulin receptor and IRS-1 abundance in rats. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 56, n. 10, p. B449-B455, 2001.

BERNARD, J. R. et al. Chronic aerobic exercise enhances components of the classical and novel insulin signalling cascades in Sprague-dawley rat skeletal muscle. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 183, n. 4, p. 357-366, 2005.

BROWN, G. K. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 23, n. 3, p. 237-246, 2000.

CAI, D. et al. Two new substrates in insulin signaling, IRS5/DOK4 and IRS6/DOK5. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 28, p. 25323-25330, 2003.

CARVALHO, C. R. O. et al. Effect of aging on insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and phosphatidylinositol 3-kinase in liver and muscle of rats. **Endocrinology**, v. 137, n. 1, p. 151-159, 1996.

CHEATHAM, B.; KAHN, C. R. Insulin action and signaling network. **Endocrinology Review**, v. 16, p. 117-138, 1995.

CHIBALIN, A. V. et al. Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle: differential effects on insulin-receptor substrates 1 and 2. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 97, n. 1, p. 38-43, 2000.

CHRIST, C. Y. et al. Exercise training improves muscle insulin resistance but not insulin receptor signaling in obese Zucker rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 92, n. 2, p. 736-744, 2002.

COX, J. H. et al. Effect of aging on response to exercise training in humans: skeletal muscle GLUT-4 and insulin sensitivity. **Journal of Applied Physiology**, v. 86, n. 6, p. 2019-2025, 1999.

DAUGAARD, J. R. et al. Fiber type-specific expression of GLUT4 in human skeletal muscle: influence of exercise training. **Diabetes**, v. 49, n. 7, p. 1092-1095, 2000.

DEL AGUILA, L. F. et al. Muscle damage impairs insulin stimulation of IRS-1, PI3-Kinase, and Akt-Kinase in human skeletal muscle. **American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism**, v. 279, n. 1, p. E206-E212, 2000.

FANTIN, V. R. et al. Characterization of insulin receptor substrate 4 in human embryonic kidney 293 cells. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 17, p. 10726-10732, 1998.

FAVRE, C. et al. DOK4 and DOK5: new Dok-related genes expressed in human T cells. **Genes and Immunity**, v. 4, n. 1, p. 40-45, 2003.

FLORES, M. B. et al. Exercise improves insulin and leptin sensitivity in hypothalamus of Wistar rats. **Diabetes**, v. 55, n. 9, p. 2554-2561, 2006.

GOODYEAR, L. J.; KAHN, B. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. **Annual Review of Medicine**, v. 49, p. 235-261, 1998.

HAMDY, O. et al. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. **Diabetes Care**, v. 26, n. 7, p. 2119-2125, 2003.

HEVENER, A. L.; REICHART, D.; OLEFSKY, J. Exercise and thiazolidinedione therapy normalize insulin action in the obese Zucker fatty rat. **Diabetes**, v. 49, n. 12, p. 2154-2159, 2000.

HOUWARD, J. A. et al. Skeletal muscle GLUT4 protein concentration and aging in humans. **Diabetes**, v. 44, n. 5, p. 555-560, 1995.

HOWLETT, K. F. et al. Insulin signaling after exercise in insulin receptor substrate-2-deficient mice. **Diabetes**, v. 51, n. 2, p. 479-483, 2002.

HOWLETT, K. F. et al. Insulin-stimulated insulin receptor substrate-2-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity is enhanced in human skeletal muscle after exercise. **Metabolism – Clinical and Experimental**, v. 55, n. 8, p. 1046-1052, 2006.

JOOST, H. G.; THORENS, B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review). **Molecular Membrane Biology**, v. 18, n. 4, p. 247-256, 2001.

KAHN, C. R. The molecular mechanism of insulin action. **Annual Review of Medicine**, v. 36, p. 429-451, 1985.

KASUGA, M.; KARLSSON, F. A.; KAHN, C. R. Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-dalton subunit of its own receptor. **Science**, v. 215, n. 2, p. 185-187, 1982.

KHAN, A. H.; PESSIN, J. E. Insulin regulation of glucose uptake: a complex interplay of intracellular signalling pathways. **Diabetologia**, v. 45, n. 11, p. 1475-1483, 2002.

KIM, Y. et al. Effects of endurance training on gene expression of insulin signal transduction pathway. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 210, n. 3, p. 766-773, 1995.

KIM, Y. et al. Effect of long-term exercise on gene expression of insulin signaling pathway intermediates in skeletal muscle. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 254, n. 3, p. 720-727, 1999.

KIRWAN, J. P. et al. Regular exercise enhances insulin activation of IRS-1-associated PI3-Kinase in human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 88, n. 2, p. 797-803, 2000.

KOHN, A. D. et al. Expression of a constitutively active Akt Ser/Thr kinase in 3T3-L1 adipocytes stimulates glucose uptake and glucose transporter 4 translocation. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 271, n. 49, p. 31372-31378, 1996.

KRAMER, F. H. et al. Calmodulin-binding domain of ASI60 regulates contraction- but not insulin-stimulated glucose uptake in skeletal muscle. **Diabetes**, v. 56, n. 2, p. 2854-2862, 2007.

KRISAN, A. D. et al. Resistance training enhances components of the insulin signaling cascade in normal and high-fat-fed rodent skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 96, n. 5, p. 1691-1700, 2004.

KUMP, D. S.; BOOTH, F. W. Alterations in Insulin receptor signalling in the rat epitrochlearis muscle upon cessation of voluntary exercise. **The Journal of Physiology**, v. 562, p. 829-838, 2005.

LAVAN, B.; LIENHARD, G. E. The insulin-elicited 60-kDa phosphotyrosine protein in rat adipocytes is associated with phosphatidylinositol 3-kinase. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 268, n. 8, p. 5921-5928, 1993.

LAVAN, B.; LANE, W. S.; LIENHARD, G. E. The 60-kDa phosphotyrosine protein in insulin-treated adipocytes is a new member of the insulin receptor substrate family. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 17, p. 11439-11443, 1997.

LIMA, A. F. et al. Acute exercise reduces insulin resistance-induced TRB3 expression and amelioration of the hepatic production of glucose in the liver of diabetic mice. **Journal of Cellular Physiology**, v. 221, n. 1, p. 92-97, 2009.

LUCIANO, E. et al. Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt-1 pathway. **European Journal of Endocrinology**, v. 147, n. 1, p. 149-157, 2002.

MACHADO, U.F.; SHIMIZU, Y.; SAITO, M. Decreased glucose transporter (GLUT 4) content in insulin-sensitive tissues of obese aurothioglucose – and monosodium glutamate-treated mice. **Hormone and Metabolic Research**, v. 25, n. 9, p. 462-465, 1993.

MAGNUSSON, I. et al. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance study. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 90, n. 4, p. 1323-1327, 1992.

MATOS, A. et al. Acute exercise reverses TRB3 expression in the skeletal muscle and ameliorates whole body insulin sensitivity in diabetic mice. **Acta Physiologica**, Oxford, v. 198, n. 1, p. 61-69, 2010.

MYERS, M. G. et al. IRS-1 activates phosphatidylinositol 3'-kinase by associating with src homology 2 domains of p85. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 89, n. 21, p. 10350-10354, 1992.

PAULI, J. R. et al. A. Acute exercise reverses aged-induced impairments in insulin signaling in rodent skeletal muscle. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 131, n. 5, p. 323-329, 2010.

PESSIN, J. E.; SALTIEL, A. R. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 106, n. 2, p. 165-169, 2000.

PRADA, P. O. et al. Western diet modulates insulin signaling, c-Jun N-terminal kinase activity, and insulin receptor substrate-1 ser307 phosphorylation in a tissue-specific fashion. **Endocrinology**, v. 146, n. 3, p. 1576-1587, 2005.

PREVIS, S. F. et al. Contrasting effects of IRS-1 versus IRS-2 gene disruption on carbohydrate and lipid metabolism in vivo. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 50, p. 38990-38994, 2000.

ROPELLE, E. R. et al. Reversal of diet-induced insulin resistance with a single bout of exercise in the rat: the role of PTPIB and IRS-1 serine phosphorylation. **The Journal of Physiology**, v. 15, p. 997-1007, 2006.

ROTHMAN, D. L.; SHULMAN, R. G.; SHULMAN, G. I. 31P nuclear magnetic resonance measurements of muscle glucose-6-phosphate. Evidence for reduced insulin-dependent muscle glucose transport or phosphorylation activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 89, n. 4, p. 1069-1075, 1992.

SAENGSIRISUWAN, V. et al. Interactions of exercise training and alpha-lipoic acid on insulin signaling in skeletal muscle of obese Zucker rats. **American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism**, v. 287, n. 3, p. E529-36, 2004.

SALTIEL, A. R.; KAHN, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 799-806, 2001.

SALTIEL, A. R.; PESSIN, J. E. Insulin signaling pathways in time and space. **Trends in Cell Biology**, v. 12, n. 2, p. 65-71, 2002.

SCHINNER, S. et al. Molecular mechanisms of insulin resistance. **Diabetic Medicine**, v. 22, n. 6, p. 674-682, 2005.

SHEPHERD, P. R.; NAVE, B. T.; SIDDLE, K. Insulin stimulation of glycogen synthesis and glycogen synthase activity is blocked by wortmannin and rapamycin in 3T3-L1 adipocytes: evidence for the involvement of phosphoinositide 3-kinase and p70 ribosomal protein-S6 kinase. **Biochemical Journal**, v. 305, p. 25-28, 1995.

SHULMAN, G. I. et al. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy. **The New England Journal of Medicine**, v. 322, n. 4, p. 223-228, 1990.

SONG, X. M. et al. Muscle fiber type-specific defects in insulin signal transduction to glucose transport in diabetic GK rats. **Diabetes**, v. 48, n. 3, p. 664-670, 1999.

SUN, X. J. et al. Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. **Nature**, v. 352, n. 6330, p. 7377, 1991.

SUN, X. J.; WANG, L. M.; ZHANG, Y. Role of IRS-2 in insulin and cytokine signalling. **Nature**, v. 377, n. 6545, p. 442-446, 1995.

TERADA, S. et al. Effect of high-intensity swimming training on GLUT4 and glucose transport activity in rat skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 90, p. 2019-2024, 2001.

VANHAESEBROECK, B.; ALESSI, D. R. The PI3K-PDK1 connection: more than just a road to PKB. **Biochemical Journal**, v. 346, p. 561-576, 2000.

WATSON, R. T.; PESSIN, J. E. Intracellular organization of insulin signaling and GLUT4 translocation. **Recent Progress in Hormone Research**, v. 56, p. 175-193, 2001.

WHITE, M. F. The IRS-signalling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 182, n. 1-2, p. 3-11, 1998.

WITHERS, D. J. et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. **Nature**, v. 391, n. 6670, p. 900-904, 1998.

WOJTASZEWSKI, J. F. P.; NIELSEN, J. N.; RICHTER, E. A. Invited review: effect of acute exercise on insulin signaling and action in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 93, n. 1, p. 384-392, 2002.

YU, M. et al. Exercise-associated differences in an array of proteins involved in signal transduction and glucose transport. **Journal of Applied Physiology**, v. 90, n. 1, p. 29-34, 2001.

ZIMMET, P.; ALBERTI, K. G. M. M.; SHAW, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 782-787, 2001.

ZISMAN, A. et al. Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance. **Nature Medicine**, v. 6, n. 8, p. 924-928, 2000.

#### Contato

João Paulo G. Camporez

E-mail: jpcamporez@yahoo.com.br

#### Tramitação

Recebido em 7 de setembro de 2010

Aceito em 19 de setembro de 2012