

Mecanismos Bioquímicos e Moleculares da Captação da Glicose Estimulada pelo Exercício Físico no Estado de Resistência à Insulina: Papel da Inflamação

Biochemical and Molecular Mechanisms of Glucose Uptake Stimulated by Physical Exercise in Insulin Resistance State: Role of Inflammation

Filipe Ferrari,^{1,2} Patrícia Martins Bock,^{3,4,5} Marcelo Trotte Motta,⁶ Lucas Helal^{1,3}

Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares - Faculdade de Medicina - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício - CardioEx (HCPA/UFRGS),² Porto Alegre, RS – Brasil

Laboratório de Fisiopatologia do Exercício (LaFiEx), (HCPA/UFRGS),³ Porto Alegre, RS – Brasil

Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdades Integradas de Taquara,⁵ Taquara, RS – Brasil

Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS),⁶ Feira de Santana, BA – Brasil

Resumo

A obesidade associada à inflamação sistêmica induz resistência à insulina (RI), com consequente hiperglicemia crônica. Este processo envolve o aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias, ativação da enzima c-Jun N-terminal cinase (JNK), do fator nuclear kappa-B (NF-κB) e dos receptores do tipo Toll 4 (TLR4). Dentre as ferramentas terapêuticas disponíveis, o exercício físico (EF) tem efeito hipoglicemiante conhecido, explicado por mecanismos moleculares complexos. Dentre eles, ocorre aumento na fosforilação do receptor da insulina, na atividade da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), na via da proteína cinase dependente de Ca²⁺/calmodulina (CaMKK), com posterior ativação do coativador-1α do receptor ativado por proliferador do peroxissoma (PGC-1α), proteínas Rac1, TBC1 membro das famílias de domínio 1 e 4 (TBC1D1 e TBC1D4), além de uma variedade de moléculas de sinalização, como as proteínas GTPases, Rab e proteína solúvel de fusão sensível a N-etil-maleimida (SNARE); estas vias promovem maior translocação de transportador de glicose do tipo 4 (GLUT4) e consequente captação de glicose pelo músculo esquelético. A cinase fosfatidilinositol-dependente (PDK), proteína quinase C atípica (αPKC) e algumas das suas isoformas, como a PKC-iota/lambdas também parecem desempenhar papel fundamental no transporte de glicose. Nesse sentido, a associação entre autofagia e EF também tem demonstrado papel relevante na captação de glicose muscular. A insulina, por sua

vez, utiliza um mecanismo dependente da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), enquanto que o sinal do EF pode ter início mediante liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático e concomitante ativação da AMPK. O objetivo desta revisão é descrever os principais mecanismos moleculares da RI e da relação entre o EF e a captação de glicose.

Introdução

A resistência à ação da insulina (RI) em tecidos-alvo é diretamente relacionada com a inflamação subclínica crônica e, se inadequadamente controlada, resulta em estado hiperglicêmico permanente, caracterizando o quadro fisiopatológico do diabetes mellitus tipo 2 (DM2).¹ Por sua vez, a doença cardiovascular se constitui como a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com DM2,² gerando custos atuais que se aproximam dos 40 bilhões de dólares por ano.³

A hiperglicemia, por si só, é uma condição devastadora para o sistema cardiovascular. Dentre as complicações que a hiperglicemia crônica causa nos pacientes com DM2, podemos destacar a redução na capacidade vasodilatadora do endotélio (via redução da disponibilidade de óxido nítrico), o aumento da concentração de produtos finais de glicação avançada, além do aumento do estresse oxidativo, o que leva em longo prazo à disfunção endotelial e aterogênese, com consequente aumento no risco cardiovascular.^{4,5}

O exercício físico (EF), em conjunto com o tratamento farmacológico, é eficaz para o manejo do DM2, com ação direta sobre o controle glicêmico,^{6,7} por sua capacidade de reduzir as concentrações de glicose sanguínea⁸ e por seu efeito anti-inflamatório no longo prazo,⁹ podendo ter impacto positivo na redução das complicações cardiovasculares desses pacientes.

De forma aguda, a atividade contrátil inicia uma sequência de reações bioquímicas que culminam no aumento da captação de glicose pelo músculo. Isto ocorre em função de dois importantes eventos: o aumento da sensibilidade à insulina¹⁰ e a translocação de transportadores de glicose do tipo 4 (GLUT4; do inglês *type 4 glucose transporter*) para a membrana sarcoplasmática de forma independente à insulina.¹¹ Existem também efeitos crônicos, por meio dos

Palavras-chave

Exercício; Resistência à insulina; Inflamação Crônica; Transtornos do Metabolismo de Glicose; Anti-Inflamatórios; Transportador de Glucose Tipo 4.

Correspondência: Lucas Helal •

Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – Brasil

Laboratório de Fisiopatologia do Exercício, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil - Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035-003, Santa Cecília, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: lucas.helal@ufrgs.br, lhelal@hcpa.edu.br

Artigo recebido em 18/11/2018, revisado em 26/03/2019, aceito em 15/05/2019

DOI: 10.5935/abc.20190224

quais o EF aumenta o conteúdo de GLUT4 intramuscular¹² e diminui o estado inflamatório, especialmente por meio da liberação de citocinas anti-inflamatórias¹³ – e pela redução do conteúdo lipídico total.¹⁴

O objetivo desta revisão é abordar a regulação da captação da glicose em estados de RI e inflamação subclínica crônica, e o papel do EF nesta situação. Em um primeiro momento serão discutidos os mecanismos bioquímicos e moleculares que explicam o efeito hipoglicêmico do exercício, com especial atenção para o aumento da sensibilidade à insulina e à translocação de GLUT4 independente à insulina; e, posteriormente, evidências do EF como ferramenta anti-inflamatória e sua ligação com estados de RI.

Sinalização da insulina e captação de glicose pelo músculo esquelético

A insulina é um hormônio peptídico secretado pelo pâncreas, mais especificamente pelas células β das ilhotas pancreáticas.¹⁵ Para que ocorra a sinalização intracelular de insulina em tecidos sensíveis à sua ação, é necessária a ligação do hormônio a um receptor específico da membrana, denominado receptor de insulina (IR; do inglês *insulin receptor*), que é constituído por quatro subunidades: duas subunidades α , localizadas na parte externa da membrana; e duas subunidades β , transmembranares. A insulina se liga às subunidades α e permite que as subunidades β adquiram atividade cinase, o que promove a auto fosforilação de resíduos de tirosina localizados na região intracelular do IR.¹⁶ Ocorre sequencialmente o recrutamento de proteínas adaptadoras e a fosforilação de diversos substratos proteicos, dentre os quais estão os membros da família do substrato do IR (IRS-1, 2, 3 e 4).¹⁷ Entre os substratos do IR, destacam-se o IRS-1 e o IRS-2. Estes, quando fosforilados em tirosina – reação que se dá pela adição de um grupo fosfato – ligam-se e ativam proteínas com domínios com homologia de Src 2 (SH2), como a proteína citosólica *fosfatidilinositol-3-cinase* (PI3K). O domínio SH2 exhibe aproximadamente 100 aminoácidos, e tem como característica o reconhecimento e ligação à tirosina fosforilada.¹⁸ A PI3K, por sua vez, catalisa a formação de fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PI3P),¹⁹ um regulador alostérico da cinase fosfatidilinositol-dependente (PDK).²⁰ A PDK ativa uma das isoformas da proteína cinase B (PKB), também conhecida como Akt, bem como a proteína cinase C atípica (aPKC).²¹ Evidências sugerem a aPKC como necessária para o transporte de glicose estimulado por insulina no músculo esquelético, e a ativação da mesma está comprometida no estado de RI;²² além disso, a sua ação parece ser potencializada por meio do EF.²³ Dentre as isoformas de aPKC, a PKC-iota/lambda tem demonstrado um importante papel no transporte de glicose. Esta enzima fosforila a proteína b de duplo domínio C2 (DOC2b), que regula o receptor de ligação da proteína solúvel de fusão sensível a N-etil-maleimida (SNARE), promovendo a interação com a syntaxina-4 e iniciando o processo de fusão à membrana de vesículas contendo GLUT4.²⁴ Além da aPKC, outras isoformas da PKC também estão envolvidas na translocação de GLUT 4, como a PKC α e a PKC θ , que são ativadas pelo aumento de cálcio intracelular.²⁵

Por sua vez, juntamente com as diferentes isoformas de PKC, a enzima Akt promove a fosforilação do complexo de proteínas ativadoras da GTPase Rab (RabGAPs), que envolve as enzimas TBC1 membro da família de domínio

4 (TBC1D4) e TBC1 membro da família de domínio 1 (TBC1D1), proporcionando a dissociação da proteína Rab, o que levará a maior captação da glicose via aumento da translocação de GLUT4.²⁶ As proteínas TBC1D1 e TBC1D4 atuam cooperativamente na regulação da translocação de GLUT4 em resposta a um estímulo, uma vez que as mesmas são co-expressas em músculo esquelético.²⁷ Em síntese, o TBC1D4 – anteriormente chamado de substrato de Akt de 160 kDa (AS160) – é uma proteína que, quando fosforilada em treonina-642, auxiliando na translocação das vesículas que contêm os GLUT4 para a membrana, no aumento da expressão de GLUT4 e, consequentemente, leva ao aumento da captação de glicose.²⁸ A Akt também induz a fosforilação de uma serina/treonina cinase com uma localização catalítica atípica de lisina, denominada cinase sem lisina 1 (WNK1), que é expressa de forma onipresente, incluindo o músculo esquelético. A WNK1, por sua vez, fosforila a enzima TBC1D4, promovendo a translocação de GLUT4 no músculo esquelético.²⁹

Desta forma, a ativação da cascata que envolve as enzimas PI3K/Akt, permite a entrada de glicose nas células por difusão facilitada, por meio do estímulo da translocação de GLUT4 de vesículas intracelulares para a membrana sarcoplasmática.³⁰ Simultaneamente ao estímulo da translocação de GLUT4, a PI3K é capaz de estimular a síntese de glicogênio hepático e muscular.³¹ Além disso, um outro mecanismo importante neste cenário foi proposto. Estudos prévios utilizando cultura de células demonstraram que a inibição da proteína Rac1 (pertencente à família das *Rho GTPases*) endógena bloqueou a translocação de GLUT4 induzida por insulina.^{32,33} Por sua vez, a Rac1 foi descrita como fundamental na estimulação da captação de glicose pela insulina no músculo esquelético e na homeostase da glicose em todo o corpo,^{34,35} exercendo papel preponderante na regulação da translocação de GLUT4 em resposta à insulina, por exemplo, em células musculares cultivadas.³⁶

Ainda, quando a produção de insulina endógena fica comprometida (ou em estados muito resistentes a ela), o EF ganha ainda mais destaque, por seu efeito hipoglicêmico independente da insulina.³⁷

Exercício físico na regulação da captação da glicose pelo músculo esquelético

Durante a realização de EF, o consumo de substratos energéticos (principalmente glicose e ácidos graxos livres) aumenta de maneira considerável em relação ao repouso. Esses substratos são provenientes de depósitos intramusculares, da produção hepática ou da mobilização no tecido adiposo por ação da enzima lipase hormônio sensível.³⁸

Tanto o EF aeróbico agudo quanto o treinamento crônico podem potencializar a ação da insulina, e evidências provenientes de modelos animais nos ajudam a entender os mecanismos envolvidos. Em ratos sob dieta hiperlipídica, o EF agudo parece influenciar a ativação do IR, uma vez que uma única sessão de EF aumenta a fosforilação do IR estimulada por insulina no músculo esquelético.³⁹ Em ratos obesos, tanto o EF com alto volume (seis horas de duração) quanto com baixo volume (45 minutos de duração) mostrou-se eficaz no aumento da sensibilidade à insulina, pelo aumento fosforilação do IR,

IRS-1 e Akt.⁴⁰ Em outro experimento com ratos, foi observado aumento da sensibilidade a insulina em adipócitos após sete semanas de exercício físico aeróbico diário (60 minutos de duração), mediado pelo aumento da fosforilação em tirosina dos IRS-1 e IRS-2 e maior associação do IRS-1 com a PI3K e, por conseguinte, o aumento da fosforilação da proteína Akt.⁴¹

Além da melhora na sinalização da insulina, o EF aumenta a captação de glicose pelo músculo por vias independentes à sua ação, com a participação de uma enzima chave de resposta à contração muscular, denominada proteína cinase ativada por AMP (AMPK). A AMPK é uma molécula heterotrimerica que contém uma subunidade α (catalítica), com duas isoformas ($\alpha 1$ e $\alpha 2$), e duas subunidades regulatórias (β e γ), com as seguintes isoformas: $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 1$, $\gamma 2$ e $\gamma 3$. Ela é ativada pela fosforilação do resíduo de treonina-172 da alça de ativação da subunidade α .⁴² A ativação da AMPK é resultado do desequilíbrio energético causado pela contração muscular,⁴³ dentre outros fatores. Dentre as proteínas reguladoras da AMPK, a cinase hepática B1 (LKB1) atualmente é considerada como principal envolvida na sua fosforilação.⁴⁴ A ativação de AMPK e LKB1 durante o exercício foi amplamente confirmada em animais experimentais e em humanos.^{43,45}

É importante ressaltar que o transporte de glicose estimulado pela AMPK parece ser multiplamente mediado, a saber: pelo aumento das concentrações intracelulares de Ca^{++} e bradicinina (polipeptídeo plasmático de função vasodilatadora); pelo aumento da atividade da enzima óxido nítrico sintase endotelial (o que promove, por consequência, maior disponibilidade de óxido nítrico e vasodilatação); pela ativação da proteína cinase ativada por mitógenos (MAPK; do inglês *Mitogen-activated Protein Kinase*); pela ativação da proteína cinase dependente de cálcio/calmodulina (CaMK; do inglês *Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase*); pela ativação da proteína cinase C (PKC) ou até mesmo pela hipóxia.^{46,47} Todos estes fatores são necessários para a eficiente translocação de GLUT4 e consequente entrada de glicose na célula.

Evidências também sugerem que a ativação da AMPK no músculo esquelético é capaz de aumentar a oxidação lipídica, fazendo com que a ressíntese de glicogênio se adapte ao EF (protegendo os estoques de glicogênio muscular) por meio do estímulo da contração muscular *per se*.⁴⁸ Algumas miocinas secretadas, como a interleucina-15 (IL-15) e interleucina-6 (IL-6), além de promoverem o aumento da expressão de GLUT4 no tecido adiposo, o que pode potencializar a captação de glicose induzida pelo EF,⁴⁹ promovem a ativação da AMPK e consequente translocação do GLUT4 para a superfície celular.⁵⁰ A ativação da AMPK também é importante pelo fato de que a mesma fosforila TBC1D1 e TBC1D4. Foi demonstrado que o EF agudo ou crônico aumentou a expressão de AMPK, TBC1D1, TBC1D4 e GLUT4 no músculo esquelético de humanos.^{51,52} Também foi observado que o músculo epitroclear contraído de ratos apresentava fosforilação aumentada da TBC1D4, um efeito que persistiu durante 3 a 4 horas, após natação em quatro sessões de 30 min, com um descanso de 5 min entre elas.⁵³ Kjøbsted e colaboradores⁵⁴ fortalecem estas hipóteses, relatando recentemente que a elevação da fosforilação da TBC1D4 estimulada por insulina em músculos exercitados melhora a sensibilidade à insulina.

Outro importante evento ligado ao EF e à ativação da proteína AMPK é a ativação do coativador-1 α do receptor ativado por proliferador do peroxissoma (PGC-1 α ; do inglês *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*),⁵⁵ sendo este último mediado pela p38 MAPK, histona deacetilase-5 (HDAC5). A AMPK também regula a transcrição do GLUT4 por meio da fosforilação da HDAC5.⁵⁶ Ademais, a fosforilação da via da proteína cinase-cinase dependente de cálcio/calmodulina (CaMKK; do inglês *Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase kinase*) com posterior ativação de PGC-1 α pode ser induzida por exercícios resistidos de baixa intensidade, sugerindo que a translocação de GLUT4 induzida pelo EF pode ser alcançada por diversas modalidades.⁵⁷ Por outro lado, há também importantes proteínas que não necessitam ativação da via da AMPK para promoverem maior captação da glicose pelo músculo esquelético através do EF, como é o caso da Rac1.^{34,35}

Estudos têm indicado que o alongamento muscular contribuiu para ativação da Rac1.^{58,59} Silow et al.,⁵⁸ por sua vez, demonstraram que a sinalização de Rac1 está prejudicada em músculos resistentes à insulina em ratos e humanos. Acredita-se que a importância da Rac1 neste contexto seja devido aos seus efeitos sobre o citoesqueleto de actina. Assim, a desregulação da Rac1 e o citoesqueleto de actina no músculo esquelético podem ser novos candidatos moleculares que contribuem para o fenótipo de RI e DM2.⁵⁸ Dados mais recentes suportaram estes achados, sugerindo que a Rac1 é um contribuinte essencial para a captação de glicose estimulada pelo EF.^{60,61} Todavia, é importante mencionar que pesquisas posteriores mostraram que o treinamento físico de curta duração restaurou completamente a sensibilidade à insulina em músculos deficientes de Rac1, mas com RI.⁶² Assim, embora a Rac1 seja necessária para a regulação normal do transporte de glicose estimulada pela contração muscular, não foi necessário aumentá-la para promover melhora na sensibilidade à insulina durante o EF. Isso é importante porque a musculatura resistente à insulina exibe uma sinalização prejudicada de Rac1.⁶³ Estes achados implicam que outras vias, mais do que a da Rac1, têm efeitos de sensibilização à insulina mais pronunciados durante o EF.⁶⁴

Um esquema resumido da translocação do GLUT4 mediada pela insulina e pela contração muscular encontra-se disponível na Figura 1.

Outros mecanismos importantes e complexos relacionados à via da AMPK também precisam ser citados, como é o caso da sua relação com autofagia, processo envolvido com o metabolismo da glicose e com a sensibilidade à insulina. A autofagia é um processo auto-degradativo que se dá por via lisossômica, desempenhando um papel de manutenção na remoção de proteínas deformadas ou agregadas, eliminando organelas danificadas, a exemplo das mitocôndrias e retículo endoplasmático. Ela é geralmente considerada um mecanismo de sobrevivência, embora sua desregulação tenha sido associada à morte celular não apoptótica.^{65,66}

A relação entre autofagia, EF e regulação metabólica ainda é um campo pouco explorado na literatura. Entretanto, evidências crescentes vêm demonstrando que o processo autofágico é fortemente induzido durante o treinamento físico^{67,68} e parece desempenhar um papel relevante no metabolismo do músculo esquelético.⁶⁹ Nesse sentido, a autofagia pode regular

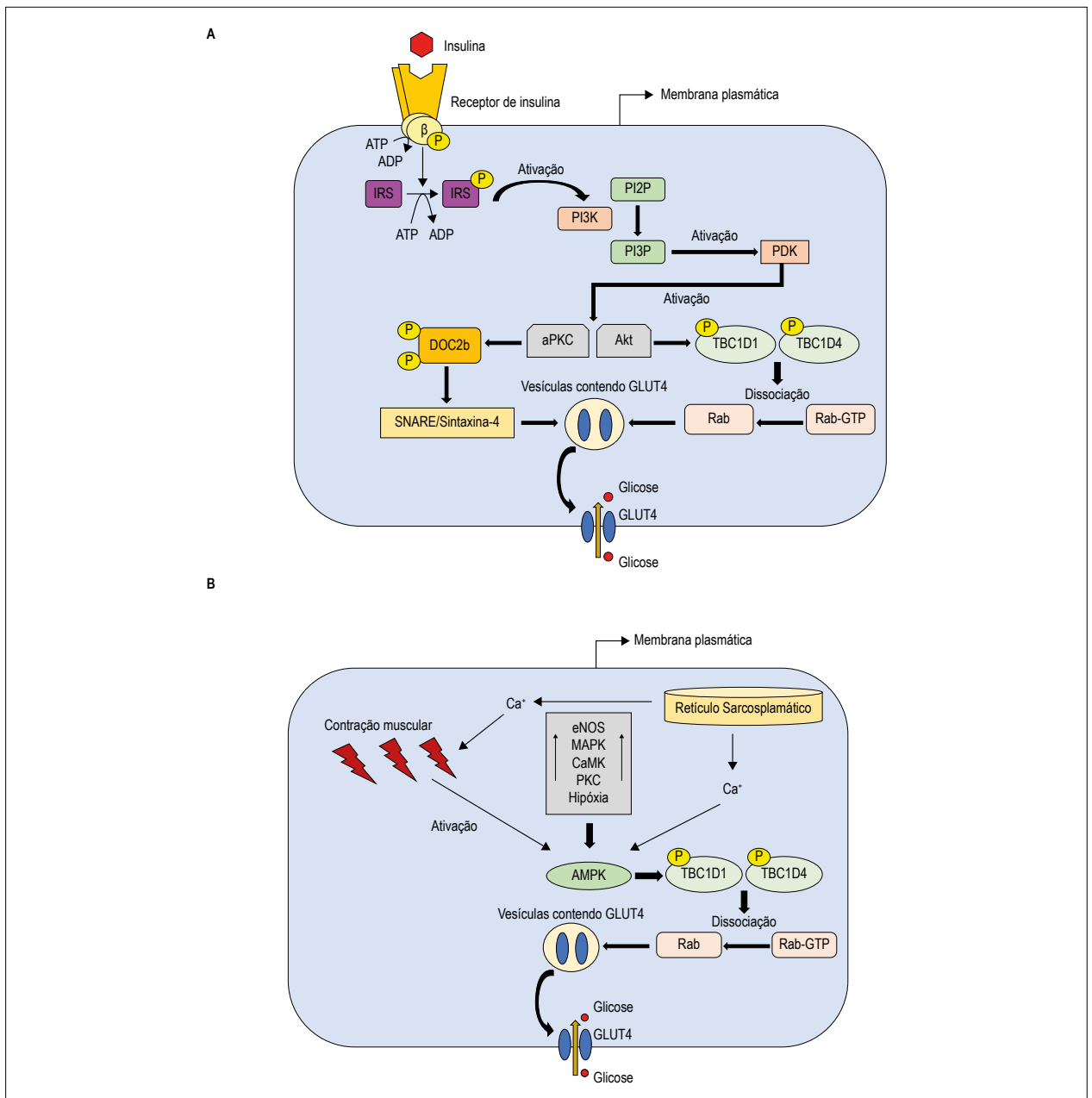


Figura 1 – Representação esquemática das principais vias de sinalização que aumentam a translocação de vesículas de GLUT4 para a membrana do músculo esquelético por estímulo de insulina (A) e por vias independentes à ação da insulina durante o exercício físico (B). P: Fosforilação; ATP: Adenosina trifosfato; ADP: Adenosina difosfato; IRS: Substrato do receptor da insulina; PI3K: Proteína citosólica fosfatidilinositol-3-cinase; PI2P: Fosfatidilinositol bifosfato; PI3P: Fosfatidilinositol 3-fosfato; PDK: Cinase fosfatidilinositol-dependente; aPKC: Proteína cinase C atípica; DOC2b: Proteína b de duplo domínio C2; SNARE: Proteína solúvel de fusão sensível a N-etil-maleimida; TBC1D1: TBC1 membro da família de domínio 1; TBC1D4: TBC1 membro da família de domínio 4; GLUT4: Transportadores de glicose do tipo 4; Ca²⁺: Cálcio; eNOS: Enzima óxido nítrico sintase; MAPK: Proteína cinase ativada por mitógenos; CaMK: Proteína cinase dependente de cálcio/calmodulina; PKC: Proteína cinase C; AMPK: Proteína cinase ativada por AMP; TBC1D1: TBC1 membro da família de domínio 1.

a homeostase da glicose muscular e contribuir com a redução da RI em resposta ao EF.⁷⁰ O estudo conduzido por He et al.,⁷¹ em experimento com camundongos, corroborou com os dados anteriores, mostrando que camundongos induzidos à perda alélica do gene da autofagia (denominado *Beclin 1*) – que promove diminuição na autofagia no músculo esquelético – apresentavam comprometimento na concentração de GLUT4

induzida pelo EF. Estes dados chamam atenção para a possível importância da autofagia e da *Beclin 1* em gerar uma melhor captação de glicose como resposta ao EF, e uma única sessão de 90 min de EF em esteira foi suficiente para induzir a autofagia no músculo esquelético e no cérebro de camundongos.⁶⁸ Algumas das hipóteses que podem explicar os mecanismos que medeiam esse cenário é que o EF pode aumentar as

concentrações de proteínas da família de proteínas sestrinas responsivas ao estresse (SESNs), como a sestrina 2 e sestrina 3, que além de aumentarem a atividade da autofagia, também interagem com a AMPK, estimulando a sua ativação.^{72,73} A indução das SESNs resulta na inibição da atividade da *Alvo Mecanístico do Complexo 1 de Rapamicina* (mTORC1) através da estimulação da AMPK.⁷³ Portanto, a interação entre sestrina-AMPK induzida pelo EF pode estar envolvida nos efeitos metabólicos benéficos do treinamento, ativando a autofagia. Essa interação fornece um mecanismo molecular que é um alvo potencial em síndromes metabólicas.

Obesidade, inflamação e resistência à insulina

A RI é uma condição que se desenvolve de forma silenciosa com possível progressão à falência pancreática, com curso natural usual iniciando na resistência dos tecidos-alvo à ação da insulina, com posterior aumento da produção insulinêmica pancreática em resposta ao evento resistente e por fim a inabilidade do pâncreas de continuar a produzir insulina. Tal fato abre portas para o desenvolvimento do DM2, que se caracteriza pelo estado hiperglicêmico crônico adquirido, e que está associado a doenças como a hipertensão e dislipidemia. Os principais fatores que levam a esta síndrome são a obesidade, o sedentarismo e fatores genéticos.⁷⁴ A RI é caracterizada por alterações patológicas em vários níveis da via metabólica de ação da insulina,⁷⁵ com aumento simultâneo na produção endógena de glicose hepática, resultando em estado hiperglicêmico crônico.⁷⁶ Atualmente, sabe-se que a obesidade, especialmente o acúmulo de gordura abdominal, destaca-se como um dos principais fatores de risco e de causalidade para a RI.⁷⁷

Diversos mecanismos abrangem a etiopatogenia da RI relacionada à obesidade, caracterizados por alterações em certas etapas na sinalização da insulina, com redução na concentração e atividade cinase do IR, da fosforilação em tirosina do IRS-1 e IRS-2⁷⁸ e redução na atividade da PI3K.⁷⁹ Ademais, um grande aumento do tecido adiposo abdominal induz a uma elevação dos ácidos graxos livres para o fígado através da veia porta; conseqüentemente, agrava a resistência hepática à insulina,⁸⁰ bem como aumenta a liberação de citocinas pró-inflamatórias através da veia porta para o fígado, retroalimentando o fenômeno.⁸¹

O papel do processo inflamatório crônico neste cenário não pode ser descartado. A RI é relacionada com este, geralmente induzido pela obesidade, cuja elucidação remonta à década de 1990. Nesta época, estudos avaliaram a associação da RI a marcadores inflamatórios clássicos como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e foi mostrado que adipócitos tratados com TNF- α apresentavam prejuízo na sinalização insulínica. Essa resposta foi associada, principalmente, com redução na transcrição de IRS-1 e GLUT4.⁸²

Citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , podem levar à ativação da enzima c-Jun N-terminal cinase (JNK), que atua como um determinante crítico da inflamação associada à obesidade e RI,⁸³ ativando serina ou treonina cinases e desta forma reduzindo a sinalização da insulina por fosforilação de proteínas em resíduos de serina ou treonina.⁸⁴ Além disso, a ativação desta enzima está relacionada com vias de sinalização

que ativam o *fator nuclear kappa β* (NF- κ B) que, por sua vez, estimula a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias.⁸⁵ Não obstante, a ativação de JNK também promove a ativação do NF- κ B em ilhotas pancreáticas, levando à sua disfunção. Desta forma, é iniciado um ciclo vicioso de disfunção das células β induzida por inflamação, que retroalimenta o processo inflamatório crônico.⁸⁶ Esta retroalimentação promove maior atração de macrófagos que, acompanhados de adipócitos hipertrofiados, liberam mais citocinas pró-inflamatórias.⁸⁷

Adicionalmente, os ácidos graxos livres circulantes, bem como outros ligandos como lipopolissacarídeos bacterianos, são capazes de ativar proteínas transmembranares, denominadas *receptores* do tipo *Toll 4* (TLR4), que desencadeiam uma série de vias inflamatórias, reduzindo a captação da glicose pela sinalização insulínica,⁸⁸ em um processo denominado inflamação metabólica.⁸⁹ O TLR4 é altamente expresso nas células, incluindo o tecido adiposo. No desenvolvimento da obesidade ocorre infiltração de maior número de células imunes neste tecido, particularmente macrófagos, e estes apresentam aumento de expressão de TLR4.⁹⁰ Ao se ligarem aos receptores TLR4, os ácidos graxos livres ativam a JNK e a cinase do inibidor do fator de transcrição NF- κ B, *I κ B* cinase (IKK),⁹¹ enzimas das quais os IRS-1 são alvos, levando à interferência na fosforilação em resíduos de tirosina e subsequente redução na translocação do GLUT4.⁹²

A ativação da IKK promove a fosforilação da IKK β , induzindo a degradação proteossomal de IKK β e ativando o NF- κ B. Essa degradação da IKK β promove, por conseguinte, a transcrição gênica de mediadores inflamatórios, como o TNF- α e interleucina-6 (IL-6).⁹³ Ademais, a IKK β promove a fosforilação em resíduos de serina do IR e dos substratos dos IRS-1 e IRS-2, o que reduz o sinal da insulina em diferentes tecidos.⁹⁴ A figura 2 representa esquematicamente os processos descritos acima.

Em síntese, a elevação na circulação de ácidos graxos livres é uma característica metabólica do estado insulino-resistente, o que pode promover a RI por meio de vários mecanismos. Evidências têm sugerido que o tecido adiposo em excesso reduz a fosforilação do IR e promove a ativação crônica de citocinas pró-inflamatórias, bem como de ácidos graxos circulantes, podendo levar à deterioração da resposta natural dos tecidos à ação da insulina. O tecido adiposo, tido no passado como um simples local de armazenamento energético, revelou-se um importante órgão endócrino e pró-inflamatório, especialmente o tecido adiposo branco visceral, que apresenta infiltração de macrófagos com produção local de interleucinas, o que pode auxiliar no desenvolvimento da RI local e sistêmica.⁹⁵⁻⁹⁷ Com isto, estratégias que visem respostas anti-inflamatórias no tecido adiposo, como o EF, podem ter efeitos benéficos na saúde global do indivíduo, reduzindo o peso da obesidade na desregulação endócrina.

Exercício físico na obesidade e resistência à insulina

Atualmente, reconhece-se cada vez mais o papel do EF no aumento da sensibilidade à insulina, resulte o treinamento em redução da adiposidade corporal ou não.⁹⁸ O efeito protetor do EF pode ser, assim, atribuído ao efeito anti-inflamatório do treinamento físico mediado por redução da massa de gordura

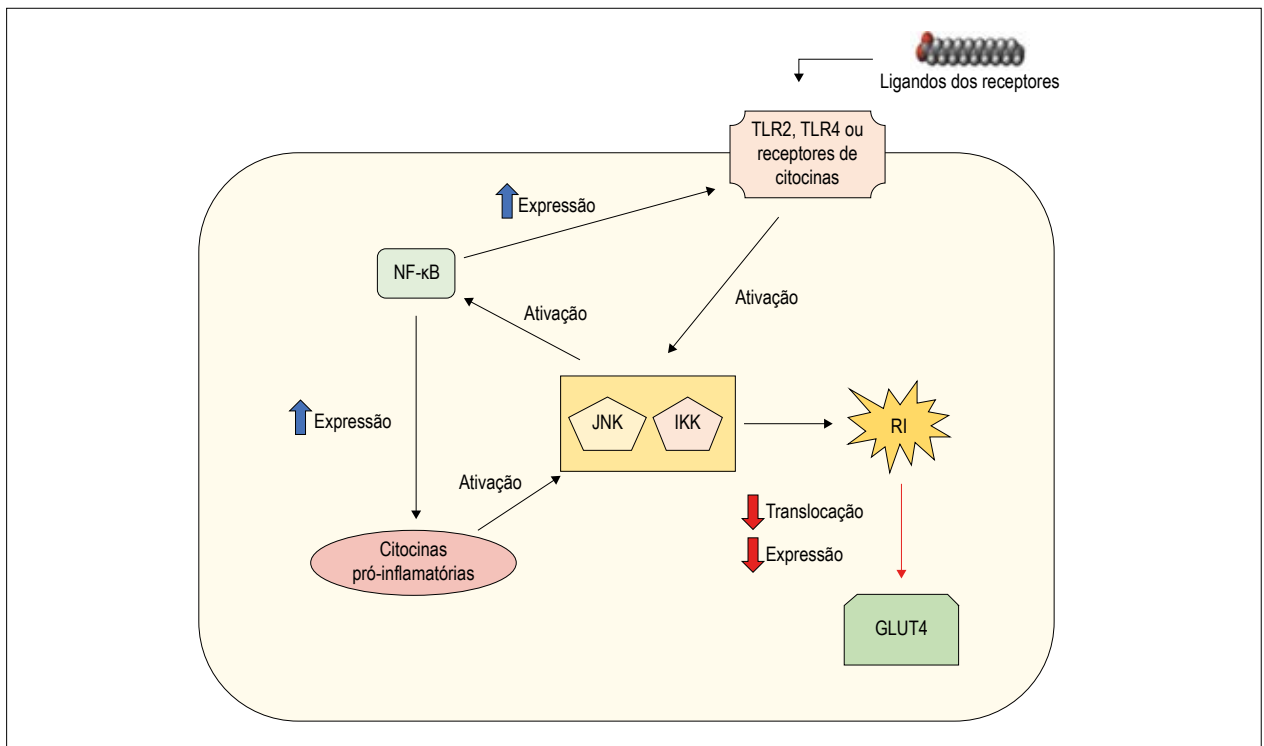


Figura 2 – Representação esquemática de um adipócito, mostrando a ativação de receptores TLR 2, TLR4 ou receptores de citocinas por ligandos extracelulares e indução de inflamação e resistência à insulina. TLR2: Receptores do tipo Toll 2; TLR4: Receptores do tipo Toll 4; NF-κB: Fator nuclear kappa β; JNK: C-Jun N-terminal cinase; IKK: IκB cinase; GLUT4: Transportadores de glicose do tipo 4; RI: Resistência à insulina.

visceral e/ou por indução de um ambiente anti-inflamatório, com o aumento de interleucina-10 (IL-10) e do antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1Ra), e redução da IL-6 e do TNF-α cronicamente através do EF.⁹⁹

Como já mencionado, a obesidade visceral é um importante fator para o desenvolvimento do DM, o que pode estar relacionado com o aumento de IL-6 e TNF-α.¹⁰⁰ O EF de forma regular é capaz de reduzir a produção basal de IL-6, reduzindo a sua concentração plasmática em repouso.¹⁰¹ Após EF aeróbico agudo de intensidade moderada, a concentração plasmática de IL-6 pode aumentar até 100 vezes após uma maratona (embora esta não seja prática adequada para indivíduos obesos). Todavia, após o EF há um rápido decréscimo em relação aos níveis pré-exercício.¹⁰¹ Esta citocina também estimula a proliferação de células β, e as concentrações elevadas de IL-6 em resposta ao EF podem estimular a secreção do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), importante hormônio que estimula a secreção da insulina.^{102,103} Estas evidências sugerem que a IL-6 está envolvida em uma regulação benéfica da secreção de insulina, o que indubitavelmente contribui para redução no aparecimento e progressão do DM.

No que diz respeito à AMPK no cenário do DM2 e RI, diversos experimentos apontam que a contração muscular exerce papel central independente do status insulinêmico, onde a atividade da AMPK-α2 no músculo esquelético em resposta ao EF foi similar aos indivíduos sem DM2, um indicativo de que indivíduos com a doença tem um funcionamento normal

da AMPK no músculo, o que é particularmente importante nos estados de RI.¹⁰⁴ Em outro exemplo, uma sessão aguda de uma hora de EF aeróbico a 75% do VO₂max não foi capaz de aumentar a sensibilidade à insulina em obesos com DM2. No entanto, após sete sessões, houve um incremento na taxa de captação de glicose, possivelmente estimulada pelo aumento da atividade da AMPK. É importante salientar que em relação à expressão das proteínas da via de sinalização da insulina não foram observadas diferenças entre o estado basal e pós-EF.¹⁰⁵

A proteína Akt, por sua vez, mencionada anteriormente por ser uma importante mediadora da mobilização de GLUT4 de suas vesículas para a membrana, pode ter sua função prejudicada pela proteína mammalian homolog of Drosophila trيبbles (TRB3), que possui expressão aumentada na obesidade.¹⁰⁶ No entanto, o EF parece ser capaz de reduzir a expressão de TRB3. Um estudo demonstrou que o EF agudo reduziu a expressão da TRB3 e restaurou a fosforilação da Akt no músculo esquelético de animais obesos.¹⁰⁷ Em outro estudo, uma única sessão de natação reduziu as concentrações de proteína TRB3 no hipotálamo de ratos obesos.¹⁰⁸ Em um estudo recente, Wang et al.,¹⁰⁹ estudaram ratos induzidos à DM2, e mostraram que o treinamento físico aeróbico pode contribuir na redução de fatores inflamatórios. Além da redução no peso corporal, foi verificada uma inibição do TLR4 em células hepáticas destes animais, o que, por sua vez, fortaleceu a expressão da AMPK; isso contribuiu para melhora da inflamação e RI.¹⁰⁹ Portanto, esta é mais uma das vias que podem explicar a importância do EF aeróbico para melhora da sensibilidade

à insulina e do controle glicêmico no DM2. Estas descobertas podem conduzir a novas pesquisas, especialmente em seres humanos, e revelarem novos horizontes para o tratamento da obesidade e RI.

O EF por meio de mecanismos como o aumento de adiponectina,¹¹⁰ pode também melhorar o sistema cardiovascular. Dentre as suas inúmeras funções, a adiponectina pode suprimir de forma importante a gliconeogênese hepática, estimulando a oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético e inibindo a transcrição dos genes envolvidos na produção de glicose. Atuando em tecidos responsivos à insulina, a adiponectina melhora a sensibilidade a este hormônio.^{111,112} A hipoadiponectinemia, representada por concentrações plasmáticas abaixo de 4.0 µg/ml, foi associada com diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), bem como elevação de triglicérides e glicose circulantes, hipertensão e aumento do risco de síndrome metabólica; ademais, o risco de aterosclerose foi dobrado em indivíduos com baixas concentrações de adiponectina.¹¹³

A melhoria nas concentrações de adiponectina tem sido associada à perda de tecido adiposo subcutâneo e visceral induzido pelo EF.¹¹⁴ Estudos mostram que o EF aeróbico isolado¹¹⁵ ou combinado com dieta¹¹⁶ resulta em um aumento significativo na circulação de adiponectina no tecido adiposo em obesos, independente de mudanças na composição corporal. Ademais, a prática do EF, especialmente aeróbico, mostrou-se capaz de alterar a distribuição da adiposidade corporal, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e melhorando a sensibilidade à insulina.¹¹²

Por fim, a concentração de resistina no plasma (proteína relacionada à RI e intolerância à glicose) diminuiu após programas de EF.^{117,118} A resistina é comumente encontrada no soro de indivíduos com obesidade e parece estar envolvida no processo de RI.¹¹⁹ Foi demonstrado recentemente que o acúmulo desta proteína associa-se à redução da sobrevida em pacientes com DM2, e que concentrações acima de 11 ng/mL indicam risco aumento nesses pacientes.¹²⁰ A redução das concentrações de resistina através de intervenções como o EF pode estar mais relacionada com a redução na inflamação via liberação de

citocinas anti-inflamatórias, ao invés de alterações no metabolismo da glicose e reduções na massa corporal.¹²¹

Como demonstrado, a obesidade em consonância com o processo inflamatório, pode contribuir com o aumento de marcadores inflamatórios importantes, como as citocinas pró-inflamatórias. As evidências disponíveis apontam que o EF reduz estes marcadores independentemente da redução do peso corporal.

Considerações Finais

O EF estimula uma série de mecanismos moleculares e bioquímicos complexos, os quais promovem uma melhora substancial na sinalização da insulina e na captação da glicose em estados de RI. É importante enfatizar que algumas evidências sobre o papel do EF na redução do processo inflamatório sobreposto à RI quando associado à obesidade também foram apresentadas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Ferrari F, Bock PM, Motta MT, Helal L; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ferrari F, Bock PM, Helal L.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
2. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83.
3. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1):S103-23.
4. Torimoto K, Okada Y, Tanaka Y. Type 2 Diabetes and Vascular Endothelial Dysfunction. *J UOEH*. 2018;40(1):65-75.
5. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):121.
6. Thent ZC, Das S, Henry LJ. Role of Exercise in the Management of Diabetes Mellitus: the Global Scenario. *PLoS One*. 2013;8(11):e80436.
7. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(17):1790-9.
8. Colberg SR. Key Points from the Updated Guidelines on Exercise and Diabetes. *Front Endocrinol*. 2017 Feb;8:33.

9. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(4):1154-62.
10. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ*. 2014;38(4):308-14.
11. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*. 2013;93(3):993-1017.
12. Röhling M, Herder C, Stemper T, Müssig K. Influence of Acute and Chronic Exercise on Glucose Uptake. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2868652.
13. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):457-65.
14. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol*. 2004;25(1):4-7.
15. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(2):19-39.
16. Czech MP. The nature and regulation of the insulin receptor: structure and function. *Annu Rev Physiol*. 1985 Mar;47:357-81.
17. Ramalingam L, Oh E, Thurmond DC. Novel roles for insulin receptor (IR) in adipocytes and skeletal muscle cells via new and unexpected substrates. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(16):2815-34.
18. Waksman G, Kumaran S, Lubman O. SH2 domains: role, structure and implications for molecular medicine. *Expert Rev Mol Med*. 2004;6(3):1-18.
19. Maier U, Babich A, Nurnberg B. Roles of non-catalytic subunits in gbetagamma-induced activation of class I phosphoinositide 3-kinase isoforms beta and gamma. *J Biol Chem*. 1999;274(41):29311-7.
20. Gagliardi PA, di Blasio L, Orso F, Seano G, Sessa R, Taverna D, et al. 3-Phosphoinositide-Dependent Kinase 1 Controls Breast Tumor Growth in a Kinase-Dependent but Akt-Independent Manner. *Neoplasia*. 2012;14(8):719-31.
21. Xiao H, Liu M. Atypical protein kinase C in cell motility. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(17):3057-66.
22. Farese RV. Function and dysfunction of aPKC isoforms for glucose transport in insulin-sensitive and insulin-resistant states. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283(1):E1-E11.
23. Yu H, Fujii NL, Toyoda T, An D, Farese RV, Leitges M, et al. Contraction stimulates muscle glucose uptake independent of atypical PKC. *Physiol Rep*. 2015;3(11):e12565.
24. Nomiya R, Emoto M, Fukuda N, Matsui K, Kondo M, Sakane A, et al. Protein kinase C ι facilitates insulin-induced glucose transport by phosphorylation of soluble nSF attachment protein receptor regulator (SNARE) double C2 domain protein b. *J Diabetes Invest*. 2019;10(3):591-601.
25. Deng B, Zhu X, Zhao Y, Zhang D, Pannu A, Chen L, Niu W. PKC and Rab13 mediate Ca²⁺ signal-regulated GLUT4 traffic. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;495(2):1956-63.
26. O'Neill HM. AMPK and Exercise: Glucose Uptake and Insulin Sensitivity. *Diabetes Metab J*. 2013;37(1):1-21.
27. Hatakeyama H, Morino T, Ishii T, Kanzaki M. Cooperative actions of Tbc1d1 and AS160/Tbc1d4 in GLUT4-trafficking activities. *J Biol Chem*. 2019;294(4):1161-72.
28. Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008;192(1):127-35.
29. Kim JH, Kim H, Hwang KH, Chang JS, Park KS, Cha SK, et al. WNK1 kinase is essential for insulin-stimulated GLUT4 trafficking in skeletal muscle. *FEBS Open Bio*. 2018;8(11):1866-74.
30. Bradley H, Shaw CS, Bendtsen C, Worthington PL, Wilson OJ, Strauss JA, et al. Visualization and quantitation of GLUT4 translocation in human skeletal muscle following glucose ingestion and exercise. *Physiol Rep*. 2015;3(5): pii: e12375.
31. Farese RV. Insulin-sensitive phospholipid signaling systems and glucose transport. Update II. *Exp Biol Med* (Maywood). 2001;226(4):283-95.
32. Khayat ZA, Tong P, Yaworsky K, Bloch RJ, Klip A. Insulin-induced actin filament remodeling colocalizes actin with phosphatidylinositol 3-kinase and GLUT4 in L6 myotubes. *J Cell Sci*. 2000 Jan;113 Pt 2:279-90.
33. Ueda S, Kataoka T, Satoh T. Activation of the small GTPase Rac1 by a specific guanine-nucleotide-exchange factor suffices to induce glucose uptake into skeletal-muscle cells. *Biol Cell*. 2008;100(11):645-57.
34. Rudich A, Klip A. Putting Rac1 on the Path to Glucose Uptake. *Diabetes*. 2013;62(6):1831-2.
35. Sylow L, Jensen TE, Kleinert M, Højlund K, Kiens B, Wojtaszewski J, et al. Rac1 signaling is required for insulin-stimulated glucose uptake and is dysregulated in insulin-resistant murine and human skeletal muscle. *Diabetes*. 2013;62(6):1865-75.
36. Chiu TT, Patel N, Shaw AE, Bamburg JR, Klip A. Arp2/3- and cofilin-coordinated actin dynamics is required for insulin-mediated GLUT4 translocation to the surface of muscle cells. *Mol Biol Cell* 2010;21(20):3529-39.
37. Zorzano A, Palacin M, Guma A. Mechanisms regulating GLUT4 glucose transporter expression and glucose transport in skeletal muscle. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;113(1):43-58.
38. Spriet LL. New Insights into the Interaction of Carbohydrate and Fat Metabolism During Exercise. *Sports Med*. 2014;44(Suppl 1):87-96.
39. Ropelle ER, Pauli JR, Prada PO, de Souza CT, Picardi PK, Faria MC, et al. Reversal of diet-induced insulin resistance with a single bout of exercise in the rat: the role of PTP1B and IRS-1 serine phosphorylation. *J Physiol*. 2006;577(Pt 3):997-1007.
40. Da Silva AS, Pauli JR, Ropelle ER, Oliveira AC, Cintra DE, De Souza CT, et al. Exercise intensity, inflammatory signaling, and insulin resistance in obese rats. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(12):2180-8.
41. Peres SB, de Moraes SM, Costa CE, Brito LC, Takada J, Andreotti S, et al. Endurance exercise training increases insulin responsiveness in isolated adipocytes through IRS/PI3-kinase/Akt pathway. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(3):1037-43.
42. Ross Fiona A, Jensen Thomas E, Hardie D G. Differential regulation by AMP and ADP of AMPK complexes containing different γ subunit isoforms. *Biochem J*. 2016;473(Pt 2):189-99.
43. Richter EA, Ruderman NB. AMPK and the biochemistry of exercise: Implications for human health and disease. *Biochem J*. 2009;418(2):261-75.
44. Kottakis F, Bardeesy N. LKB1-AMPK axis revisited. *Cell research*. 2012;22(12):1617-20.
45. Fujii N, Hayashi T, Hirshman MF, Smith JT, Habinowski SA, Kaijser L, et al. Exercise induces isoform-specific increase in 5'AMP-activated protein kinase activity in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;273(3):1150-5.
46. Jessen N, Goodyear LJ. Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(1):330-7.
47. Rockl KS, Witczak CA, Goodyear LJ. Signaling mechanisms in skeletal muscle: acute responses and chronic adaptations to exercise. *IUBMB Life*. 2008;60(3):145-53.
48. Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med*. 2016;48(7):e245.
49. Flores-Opazo M, Raajendiran A, Watt MJ, Hargreaves M. Exercise serum increases glut4 in human adipocytes. *Exp Physiol*. 2019;104(5):630-4
50. Fujimoto T, Sugimoto K, Takahashi T, Yasunobe Y, Xie K, Tanaka M, et al. Overexpression of Interleukin-15 exhibits improved glucose tolerance and promotes GLUT4 translocation via AMP-Activated protein kinase pathway in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;509(4):994-1000.

51. Cartee GD. AMPK-TBC1D4–Dependent Mechanism for Increasing Insulin Sensitivity of Skeletal Muscle. *Diabetes*. 2015;64(6):1901-3.
52. Vind BF, Pehmoller C, Treebak JT, Birk JB, Hey-Mogensen M, Beck-Nielsen H, et al. Impaired insulin-induced site-specific phosphorylation of TBC1 domain family, member 4 (TBC1D4) in skeletal muscle of type 2 diabetes patients is restored by endurance exercise-training. *Diabetologia*. 2011;54(1):157-67.
53. Castorena CM, Arias EB, Sharma N, Cartee GD. Postexercise improvement in insulin-stimulated glucose uptake occurs concomitant with greater AS160 phosphorylation in muscle from normal and insulin-resistant rats. *Diabetes*. 2014;63(7):2297-308.
54. Kjobsted R, Wojtaszewski JF, Treebak JT. Role of AMP-Activated Protein Kinase for Regulating Post-exercise Insulin Sensitivity. *EXS*. 2016 Nov;107:81-126.
55. Olesen J, Ringholm S, Nielsen MM, Brandt CT, Pedersen JT, Halling JF, et al. Role of PGC-1alpha in exercise training- and resveratrol-induced prevention of age-associated inflammation. *Exp Gerontol*. 2013;48(11):1274-84.
56. McGee SL, van Denderen BJ, Howlett KF, Mollica J, Schertzer JD, Kemp BE, et al. AMP-activated protein kinase regulates GLUT4 transcription by phosphorylating histone deacetylase 5. *Diabetes*. 2008;57(4):860-7.
57. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell*. 2014;159(4):738-49.
58. Sylow L, Jensen TE, Kleinert M, Højlund K, Kiens B, Wojtaszewski J, et al. Rac1 signaling is required for insulin-stimulated glucose uptake and is dysregulated in insulin-resistant murine and human skeletal muscle. *Diabetes*. 2013;62(6):1865-75.
59. Zhou Y, Jiang D, Thomason DB, Jarrett HW. Laminin-induced activation of Rac1 and JNKp46 is initiated by Src family kinases and mimics the effects of skeletal muscle contraction. *Biochemistry*. 2007;46(51):14907-16.
60. Sylow L, Nielsen IL, Kleinert M, Møller LL, Ploug T, Schjerling P, et al. Rac1 governs exercise-stimulated glucose uptake in skeletal muscle through regulation of GLUT4 translocation in mice. *J Physiol*. 2016;594(17):4997-5008.
61. Peppler WT, MacPherson RE. Rac1 is a novel regulator of exercise-induced glucose uptake. *J Physiol*. 2016;594(24):7155-6.
62. Sylow L, Møller LL, D'Hulst G, Schjerling P, Jensen TE, Richter EA. Rac1 in Muscle Is Dispensable for Improved Insulin Action After Exercise in Mice. *Endocrinology*. 2016;157(8):3009-15.
63. Sylow L, Kleinert M, Pehmøller C, Prats C, Chiu TT, Klip A, et al. Akt and Rac1 signaling are jointly required for insulin-stimulated glucose uptake in skeletal muscle and downregulated in insulin resistance. *Cell Signal*. 2014;26(2):323-31.
64. Sylow L, Møller LL, Kleinert M, D'Hulst G, De Groote E, Schjerling P, et al. Rac1 and AMPK Account for the Majority of Muscle Glucose Uptake Stimulated by Ex Vivo Contraction but Not In Vivo Exercise. *Diabetes*. 2017;66(6):1548-59.
65. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol*. 2010;221(1):3-12.
66. He C, Bassik MC, Moresi V, Sun K, Wei Y, Zou Z, et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. *Nature*. 2012;481(7382):511-5.
67. Dagon Y, Mantzoros C, Kim YB. Exercising insulin sensitivity: AMPK turns on autophagy! *Metabolism*. 2015;64(6):655-7.
68. Rocchi A, He C. Activating Autophagy by Aerobic Exercise in Mice. *J Vis Exp*. 2017;(120).e55099.
69. Boya P, Reggiori F, Codogno P. Emerging regulation and functions of autophagy. *Nat Cell Biol*. 2013;15(7):713-20.
70. Tam BT, Siu PM. Autophagic cellular responses to physical exercise in skeletal muscle. *Sports Med*. 2014; 44(5):625-40.
71. He C, Sumpter R Jr, Levine B. Exercise induces autophagy in peripheral tissues and in the brain. *Autophagy*. 2012;8(10):1548-51.
72. Liu X, Niu Y, Yuan H, Huang J, Fu L. AMPK binds to Sestrins and mediates the effect of exercise to increase insulin-sensitivity through autophagy. *Metabolism*. 2015;64(6):658-65.
73. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*. 2011;13(2):132-41.
74. Leong A, Porneala B, Dupuis J, Florez JC, Meigs JB. Type 2 Diabetes Genetic Predisposition, Obesity, and All-Cause Mortality Risk in the U.S.: A Multiethnic Analysis. *Diabetes Care*. 2016;39(4):539-46.
75. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol*. 2010 Apr;2010:476279.
76. Rizza RA. Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: implications for therapy. *Diabetes*. 2010;59(11):2697-707.
77. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-6.
78. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev*. 2007;21(12):1443-55.
79. Brozinick JT Jr, Roberts BR, Dohm GL. Defective signaling through Akt-2 and -3 but not Akt-1 in insulin-resistant human skeletal muscle: potential role in insulin resistance. *Diabetes*. 2003;52(4):935-41.
80. Lafontan M, Berlan M. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci*. 2003;24(6):276-83.
81. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6184-223.
82. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem*. 1997;272(2):971-6.
83. Solinas G, Becattini B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response. *Mol Metab*. 2017;6(2):174-84.
84. Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai BA. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes*. 2015;6(4):598-612.
85. Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest*. 2001;107(1):7-11.
86. Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options. *World J Diabetes*. 2014;5(5):697-710.
87. Kang YE, Kim JM, Joung KH, Lee JH, You BR, Choi MJ, et al. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154003.
88. Song MJ, Kim KH, Yoon JM, Kim JB. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;346(3):739-45.
89. Jin C, Flavell RA. Innate sensors of pathogen and stress: linking inflammation to obesity. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):287-94.
90. Watanabe Y, Nagai Y, Takatsu K. Activation and regulation of the pattern recognition receptors in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Nutrients*. 2013;5(9):3757-78.
91. Kim JJ, Sears DD. TLR4 and Insulin Resistance. *Gastroenterol Res Pract*. 2010 Aug;2010:212563.
92. Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J Endocrinol*. 2014;220(2):T1-23.
93. Barma P, Bhattacharya S, Bhattacharya A, Kundu R, Dasgupta S, Biswas A, et al. Lipid induced overexpression of NF-kappaB in skeletal muscle cells is linked to insulin resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792(3):190-200.

94. Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*. 2012;55(10):2565-82.
95. Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr*. 2012 Mar;32:261-86.
96. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1785-8.
97. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, Frei IC, Weissenberger D, Meyer-Gerspach AC, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2018;128(4):1538-50.
98. Wang X, You T, Murphy K, Lyles MF, Nicklas BJ. Addition of Exercise Increases Plasma Adiponectin and Release from Adipose Tissue. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(11):2450-5.
99. Kesharwani V, Chavali V, Hackfort BT, Tyagi SC, Mishra PK. Exercise ameliorates high fat diet induced cardiac dysfunction by increasing interleukin 10. *Front Physiol*. 2015 Apr;6:124.
100. Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, de Bittencourt PJ Jr, Newsholme P. Molecular Events Linking Oxidative Stress and Inflammation to Insulin Resistance and beta-Cell Dysfunction. *Oxid Med Cell Longev*. 2015 Jul;2015:181643.
10. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(8):600-11.
102. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med*. 2011;17(11):1481-9.
103. Kalra S, Baruah MP, Sahay RK, Unnikrishnan AG, Uppal S, Adetunji O. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(2):254-67.
104. Musi N, Fujii N, Hirshman MF, Ekberg I, Froberg S, Ljungqvist O, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. *Diabetes*. 2001;50(5):921-7.
105. O'Gorman DJ, Karlsson HK, McQuaid S, Yousif O, Rahman Y, Gasparro D, et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(12):2983-92.
106. Prudente S, Sesti G, Pandolfi A, Andreozzi F, Consoli A, Trischitta V. The mammalian tribbles homolog TRIB3, glucose homeostasis, and cardiovascular diseases. *Endoc Rev*. 2012;33(4):526-46.
107. Matos A, Ropelle ER, Pauli JR, Frederico MJ, de Pinho RA, Velloso LA, et al. Acute exercise reverses TRB3 expression in the skeletal muscle and ameliorates whole body insulin sensitivity in diabetic mice. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;198(1):61-9.
108. Rodrigues BA, Pauli LS, Souza CT, Silva AS, Cintra DE, Marinho R, et al. Acute Exercise Decreases Tribbles Homolog 3 Protein Levels in the Hypothalamus of Obese Rats. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(8):1613-23.
109. Wang M, Li S, Wang F, Zou J, Zhang Y. Aerobic exercise regulates blood lipid and insulin resistance via the toll-like receptor 4-mediated extracellular signal-regulated kinases/AMP-activated protein kinases signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2018;17(6):8339-48.
110. Saunders TJ, Palombella A, McGuire KA, Janiszewski PM, Despres JP, Ross R. Acute exercise increases adiponectin levels in abdominally obese men. *J Nutr Metab*. 2012 May;2012:148729.
111. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(2):93-100.
112. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031-63.
113. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'a'i H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851-63.
114. Hong HR, Jeong JO, Kong JY, Lee SH, Yang SH, Ha CD, et al. Effect of walking exercise on abdominal fat, insulin resistance and serum cytokines in obese women. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2014;18(3):277-85.
115. Saunders TJ, Palombella A, McGuire KA, Janiszewski PM, Despres JP, Ross R. Acute exercise increases adiponectin levels in abdominally obese men. *J Nutr Metab*. 2012 May;2012:148729.
116. Lakhdar N, Denguezli M, Zaouali M, Zbidi A, Tabka Z, Bouassida A. Six months training alone or combined with diet alters HOMA-AD, HOMA-IR and plasma and adipose tissue adiponectin in obese women. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35(5):373-9.
117. Kadoglou NP, Perrea D, Iliadis F, Angelopoulou N, Liapis C, Alevizos M. Exercise reduces resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(3):719-21.
118. Lopez HL, Ziegenfuss TN, Hofheins JE, Habowski SM, Arent SM, Weir JP, et al. Eight weeks of supplementation with a multi-ingredient weight loss product enhances body composition, reduces hip and waist girth, and increases energy levels in overweight men and women. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013;10(1):22.
119. Singh R, Moreno P, Hajjar RJ, Lebeche D. A role for calcium in resistin transcriptional activation in diabetic hearts. *Sci Rep*. 2018;8(1):15633.
120. Kaplon-Cieslicka A, Tyminska A, Rosiak M, Ozieranski K, Peller M, Eyileten C, et al. Resistin is a prognostic factor for death in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(2):e3098.
121. Cobbold C. Type 2 diabetes mellitus risk and exercise: is resistin involved? *J Sports Med Phys Fitness*. 2019;59(2):290-7.

