

## **Efeitos moleculares do exercício físico sobre as vias de sinalização insulínica**

Eduardo Rochete Ropelle  
José Rodrigo Pauli  
José Barreto Campello Carvalheira

*Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP*

### **Introdução**

O músculo esquelético representa aproximadamente 40% da massa corporal total e exerce papel primordial no metabolismo da glicose (SMITH; MUSCAT, 2005). Este tecido é responsável por aproximadamente 30% do dispêndio de energia, e é um dos principais tecidos responsável pela captação, liberação e estocagem de glicose (NUUTILA et al., 1992). Trabalhos das últimas décadas demonstram claramente que o exercício físico aumenta a captação de glicose pelo (JAMES et al., 1983; ERIKSSON et al., 1998; KENNEDY et al., 1999; LUCIANO et al., 2002). Além disso, recentemente foi demonstrado que a redução de peso corporal associada com o aumento da atividade física em indivíduos com risco aumentado para desenvolver diabetes reduz em 58% a incidência dessa doença (KNOWLER et al., 2002).

Assim, atualmente o exercício físico é considerado uma das pedras angulares tanto do tratamento como da prevenção do Diabetes tipo 2. Os mecanismos moleculares envolvidos no aumento da captação de glicose muscular estão sendo intensamente pesquisados. Nesta revisão serão abordados alguns aspectos dessa fascinante área que está se desenvolvendo rapidamente.

### **Exercício e sinalização insulínica: perspectiva histórica**

Em 1887 Chauveau e Kaufman reportaram redução da quantidade de glicose proveniente da musculatura do masseter de cavalos enquanto eles mastigavam (CHAUVEAU; KAUFMANN, 1887). Quatro décadas depois, foi demonstrado que a insulina tem o mesmo efeito do exercício na indução de captação de glicose pelos músculos (BURN; DALE, 1924). Estas pesquisas deram origem a uma série de investigações que buscaram elucidar a possível interação entre insulina e exercício na regulação da captação de glicose.

Em 1972 Bjorntorp e colaboradores demonstraram

melhora da tolerância à glicose e níveis de insulina menores em homens que participavam regularmente de esportes competitivos quando comparados aos seus controles. Este mesmo grupo de pesquisadores também reportou que mulheres hiperinsulinêmicas e obesas tiveram os níveis de insulina no plasma diminuída após 6 semanas de treinamento físico (BJORNTORP et al., 1970; BJORNTORP et al., 1972).

Tais descobertas sugeriam que o exercício regular aumenta a sensibilidade à insulina no músculo e em outros tecidos, uma idéia que só foi confirmada na década de 80 por Carl Mondon e colaboradores (MONDON et al., 1980).

### **Sistema de transporte de glicose**

A insulina é um hormônio anabólico produzido e secretado pelas células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas (GEPTS; LECOMPTE, 1981). Seus efeitos metabólicos são de extrema importância, como por exemplo, a manutenção da homeostasia da glicose, crescimento e diferenciação celular dentre outros (MONDON et al., 1980). A secreção insulínica se dá em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose (PORTHA et al., 1982). Esse hormônio é capaz de modular a homeostase da glicose, reduzindo a produção hepática e aumentando a captação periférica desse carboidrato principalmente no músculo e nos adipócitos (CROSS et al., 1995; BRADY et al., 1997).

A sinalização intracelular da insulina em tecidos insulino-sensíveis inicia-se com a ligação do hormônio a um receptor específico de membrana, uma proteína heterotetramérica com atividade quinase intrínseca (PATTI; KAHN, 1998). O receptor de insulina (IR) é formado por duas subunidades  $\alpha$  localizadas nas partes externa da membrana e duas subunidades  $\beta$  transmembrana. Uma vez ligada a subunidade  $\alpha$ , a insulina estimula a autofosforilação da região intracelular do receptor, correspondendo a subunidade  $\beta$  (PATTI; KAHN, 1998). A autofosforilação do receptor de insulina ativa a fosforilação de vários substratos proteicos como os membros da família dos substratos do receptor de insulina (IRS-1,2,3 e

4), Shc, Gab-1 e Cbl (PESSIN; SALTIEL, 2000). Os principais substratos do receptor de insulina são IRS-1 e o IRS-2, que quando fosforilados em tirosina se ligam e ativam proteínas com domínio SH2, como a PI 3-quinase (PI(3)K)(BACKER et al., 1992).

A PI(3)K quando estimulada por insulina é essencial para o transporte de glicose (CZECH; CORVERA, 1999). No músculo esquelético, a inibição da PI(3)K pelo bloqueador farmacológico *wortmannin* comprova a importância da PI(3)K como uma molécula crucial para a translocação do GLUT4 estimulado por insulina (HAYASHI et al., 1997).

Além da participação na sinalização para a captação de glicose a PI(3)K ainda participa de outros mecanismos celulares como a diferenciação e a mitogênese (SHEPHERD et al., 1995). Como resultado da ativação da PI(3)K ocorre fosforilação de uma serina quinase denominada Akt, que dentre outras funções, participa diretamente do transporte de glicose dependente de insulina (Figura 1), no entanto a interação da Akt com a proteína transportadora de glicose (GLUT-4) não está completamente elucidada, necessitando de novos estudos (KIM et al., 1999).

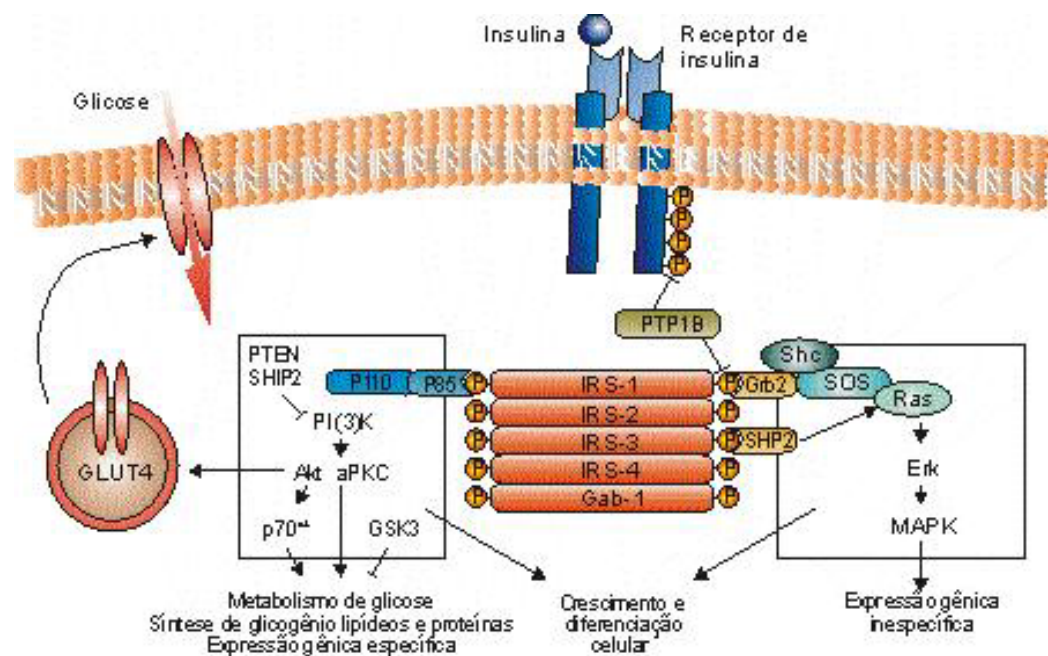


Figura 1. Via de sinalização insulínica.

### Efeitos do exercício físico na via de sinalização da insulina

Em diversas condições fisiológicas, o transporte de glicose através da membrana celular é um fator limitante na utilização de glicose pelo músculo esquelético (KUBO; FOLEY, 1986; CLINE et al., 1999). A insulina e o exercício físico são os estimuladores fisiologicamente mais relevantes do transporte de glicose no músculo esquelético (HAYASHI et al., 1997; GOODYEAR; KAHN, 1998). Embora agudamente o exercício não seja capaz de aumentar a fosforilação em tirosina do IR e nem de aumentar a fosforilação em tirosina do IRS-1 estimulada por insulina (HENRIKSEN, 2002), observa-se que o exercício

potencializa o efeito da insulina na fosforilação do IRS-2 com conseqüente aumento da atividade da PI(3)K (HOWLETT et al., 2002). Além disso, ocorre também uma maior fosforilação em serina da Akt, proteína fundamental para iniciar a translocação do GLUT4 para a membrana citoplasmática (WOJTASZEWSKI et al., 1999). Resultados publicados por nosso laboratório mostraram que o exercício de endurance melhora a sensibilidade à insulina, aumentando a fosforilação do IRS-1 e IRS-2 bem como a associação dessas proteínas com a PI(3)K em animais estimulados com insulina quando comparados aos animais controle (LUCIANO et al., 2002).



independentes (MCGEE et al., 2003). Nessa situação, a redução da malonil-CoA permite o aumento da ação da carnitina acil transferase 1 que aumenta a eficiência do transporte de ácidos graxos para as mitocôndrias e conseqüente oxidação (SIMONEAU et al., 1999).

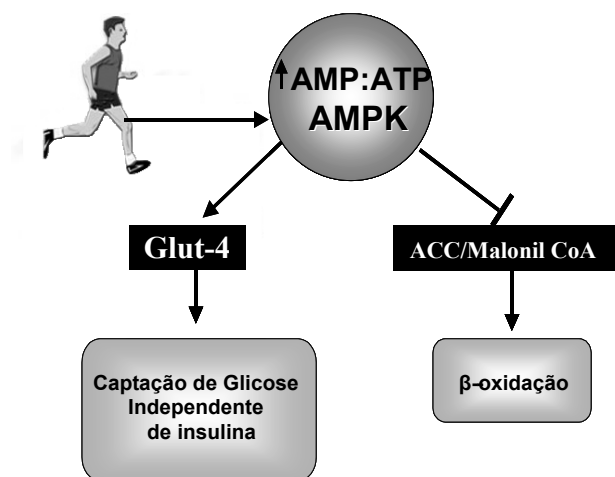


Figura 3. A contração muscular ativa a AMPK, resultando o aumento da captação de glicose.

De maneira similar à contração muscular, a ativação da AMPK com AICAR, resulta em um aumento da captação de glicose no músculo, indicando de fato que esta enzima pode ter um papel determinante na entrada de glicose nesse tecido (WINDER et al., 2000). Observou-se, que a ativação crônica da AMPK por AICAR diariamente durante 4 semanas, para simular o treinamento com exercícios, foi associada com aumentos no conteúdo de GLUT-4 assim como a atividade das enzimas oxidativas mitocondriais (AI et al., 2002). Esses dados sugerem que repetidas sessões de exercício físico podem gerar adaptações bioquímicas no músculo esquelético através da ativação repetida da AMPK. Desse modo, a AMPK tem se tornado um interessante alvo para o desenvolvimento de drogas.

Recentemente, Musi e colaboradores examinaram a ação do exercício em diabéticos tipo 2 (MUSI et al., 2001). A atividade da  $\alpha 2$  AMPK no músculo esquelético destes pacientes foi similar aos indivíduos controles do estudo, um indicativo de que indivíduos com essa doença tem um funcionamento normal da AMPK no músculo.

Portanto, a ativação da AMPK durante o exercício promove aumento na captação de glicose, melhora na homeostase glicídica e sensibilidade à insulina e aumenta a capacidade oxidativa, tais adaptações são importantes não só

*Motriz, Rio Claro, v.11, n.1, p.49-55, jan./abr. 2005*

para praticantes de atividades físicas ou atletas que realizam exercícios diariamente como também, para indivíduos diabéticos.

### Efeitos de uma sessão de exercício versus adaptações do treinamento físico

O aumento na sensibilidade à insulina de músculos em humanos fisicamente treinados desaparece rapidamente (48 a 72 horas) uma vez cessado o exercício, sugerindo que em grande parte os efeitos estão relacionados à última sessão de atividade física (HOLLOSZY, 2005). Por outro lado, o treinamento físico diminui a adiposidade, o tamanho da célula de gordura, os níveis de insulina no plasma e aumenta a expressão de GLUT-4 no músculo (HARDMAN, 1996; MENSINK et al., 2003; STUBBS; LEE, 2004), todos estes aspectos podem oferecer um suficiente estímulo ao transporte de glicose estimulado por insulina. Assim, a relativa importância de uma única sessão de exercício versus os efeitos crônicos do treinamento físico permanecem não totalmente compreendidos.

### Conclusão

Houve um progresso científico considerável na compreensão dos mecanismos moleculares de ação da insulina e da contração muscular. No entanto, muitas lacunas não foram preenchidas. É necessário definir algumas das etapas das vias de transmissão do sinal e elucidar os mecanismos de inter-relação entre a insulina e a contração muscular. Esses estudos provavelmente irão propiciar uma melhor abordagem terapêutica para os pacientes portadores de diabetes, bem como fornecer medidas para sua prevenção.

### Referências

- AI, H.; IHLEMANN, J.; HELLSTEN, Y.; LAURITZEN, H. P.; HARDIE, D. G.; GALBO, H.; PLOUG, T. Effect of fiber type and nutritional state on AICAR- and contraction-stimulated glucose transport in rat muscle. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v.282, n.6, p.E1291-1300, 2002.
- BACKER, J. M.; MYERS, M. G. JR.; SHOELSON, S. E.; CHIN, D. J.; SUN, X. J.; MIRALPEIX, M.; HU, P.; MARGOLIS, B.; SKOLNIK, E. Y.; SCHLESSINGER, J. et al. Phosphatidylinositol 3'-kinase is activated by association with IRS-1 during insulin stimulation. **The Embo Journal**, v.11, n.9, p.3469-3479, 1992.
- BASSUK, S. S.; MANSON, J. E. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. **Journal of Applied Physiology**, v.99, n.3, p.1193-1204, 2005.

- BJORNTORP, P.; DE JOUNGE, K.; SJOSTROM, L.; SULLIVAN, L. The effect of physical training on insulin production in obesity. **Metabolism**, v.19, n.8, p.631-638, 1970.
- BJORNTORP, P.; FAHLEN, M.; GRIMBY, G.; GUSTAFSON, A.; HOLM, J.; RENSTROM, P.; SCHERSTEN, T. Carbohydrate and lipid metabolism in middle-aged, physically well-trained men. **Metabolism**, v.21, n.11, p.1037-4104, 1972.
- BRADY, M. J.; NAIRN, A. C.; SALTIEL, A. R. The regulation of glycogen synthase by protein phosphatase 1 in 3T3-L1 adipocytes. Evidence for a potential role for DARPP-32 in insulin action. **The Journal of Biological and Chemistry**, v.272, n.47, p.29698-29703, 1997.
- BURN, J. H.; DALE, H. H. On the location of action of insulin. **Journal of Physiology**, v. 59, n.6, p.164-192, 1924.
- CHAUVEAU, A.; KAUFMANN, M. Expériences pour la détermination du coefficient de l'activité nutritive et respiratoire des muscles en repos et en travail. **Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences.**, v.104, n.1, p.1126-1132, 1887.
- CLINE, G. W.; PETERSEN, K. F.; KRSSAK, M.; SHEN, J.; HUNDAL, R. S.; TRAJANOSKI, Z.; INZUCCHI, S.; DRESNER, A.; ROTHMAN, D. L.; SHULMAN, G. I. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v.341, n.4, p.240-246, 1999.
- CODERRE, L.; KANDROR, K. V.; VALLEGA, G.; PILCH, P. F. Identification and characterization of an exercise-sensitive pool of glucose transporters in skeletal muscle. **The Journal of Biological and Chemistry**, v.270, n.46, p.27584-27588, 1995.
- CROSS, D. A.; ALESSI, D. R.; COHEN, P.; ANDJELKOVICH, M.; HEMMINGS, B. A. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. **Nature**, v.378, n.6559, p.785-789, 1995.
- CZECH, M. P.; CORVERA, S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. **The Journal of Biological and Chemistry**, v.274, n.4, p.1865-1868, 1999.
- DOUEN, A. G.; RAMLAL, T.; RASTOGI, S.; BILAN, P. J.; CARTEE, G. D.; VRANIC, M.; HOLLOSZY, J. O.; KLIP, A. Exercise induces recruitment of the "insulin-responsive glucose transporter". Evidence for distinct intracellular insulin- and exercise-recruitable transporter pools in skeletal muscle. **The Journal of Biological and Chemistry**, v.265, n.23, p.13427-13430, 1990.
- ERIKSSON, J.; TUOMINEN, J.; VALLE, T.; SUNDBERG, S.; SOVIJARVI, A.; LINDHOLM, H.; TUOMILEHTO, J.; KOIVISTO, V. Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? **Hormone and Metabolic Research**, v.30, n.1, p.37-41, 1998.
- FUJII, N.; HAYASHI, T.; HIRSHMAN, M. F.; SMITH, J. T.; HABINOWSKI, S. A.; KAIJSER, L.; MU, J.; LJUNGQVIST, O.; BIRNBAUM, M. J.; WITTERS, L. A.; THORELL, A.; GOODYEAR, L. J. Exercise induces isoform-specific increase in 5'AMP-activated protein kinase activity in human skeletal muscle. **Biochemical and biophysical research communications**, v.273, n.3, p.1150-1155, 2000.
- GEPTS, W.; LECOMPTE, P. M. The pancreatic islets in diabetes. **American Journal of Medicine**, v.70, n.1, p.105-115, 1981.
- GOODYEAR, L. J.; KAHN, B. B. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. **Annual Review of Medicine**, v.49, p.235-261, 1998.
- HARDIE, D. G.; CARLING, D. The AMP-activated protein kinase--fuel gauge of the mammalian cell? **European Journal of Biochemistry**, v.246, n.2, p.259-273, 1997.
- HARDIE, D. G.; SCOTT, J. W.; PAN, D. A.; HUDSON, E. R. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. **FEBS Letters**, v.546, n.1, p.113-120, 2003.
- HARDMAN, A. E. Exercise in the prevention of atherosclerotic, metabolic and hypertensive diseases: a review. **Journal of Sports Sciences**, v.14, n.3, p.201-218, 1996.
- HAYASHI, T.; HIRSHMAN, M. F.; FUJII, N.; HABINOWSKI, S. A.; WITTERS, L. A.; GOODYEAR, L. J. Metabolic stress and altered glucose transport: activation of AMP-activated protein kinase as a unifying coupling mechanism. **Diabetes**, v.49, n.4, p.527-531, 2000.
- HAYASHI, T.; WOJTASZEWSKI, J. F.; GOODYEAR, L. J. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. **American Journal of Physiology**, v.273, n.6 Pt 1, p.E1039-1051, 1997.
- HENRIKSEN, E. J. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. **Journal Applied of Physiology**, v.93, n.2, p.788-796, 2002.
- HOLLOSZY, J. O. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. **Journal of Applied Physiology**, v.99, n.1, p.338-343, 2005.
- HOWLETT, K. F.; SAKAMOTO, K.; HIRSHMAN, M. F.; ASCHENBACH, W. G.; DOW, M.; WHITE, M. F.; GOODYEAR, L. J. Insulin signaling after exercise in insulin receptor substrate-2-deficient mice. **Diabetes**, v.51, n.2, p.479-483, 2002.

- JAMES, D. E.; BURLEIGH, K. M.; KRAEGEN, E. W.; CHISHOLM, D. J. Effect of acute exercise and prolonged training on insulin response to intravenous glucose in vivo in rat. **Journal of Applied Physiology**, v.55, n.6, p.1660-1664, 1983.
- KENNEDY, J. W.; HIRSHMAN, M. F.; GERVINO, E. V.; OCEL, J. V.; FORSE, R. A.; HOENIG, S. J.; ARONSON, D.; GOODYEAR, L. J.; HORTON, E. S. Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes. **Diabetes**, v.48, n.5, p.1192-1197, 1999.
- KIM, Y. B.; NIKOULINA, S. E.; CIARALDI, T. P.; HENRY, R. R.; KAHN, B. B. Normal insulin-dependent activation of Akt/protein kinase B, with diminished activation of phosphoinositide 3-kinase, in muscle in type 2 diabetes. **The Journal of Clinical Investigation**, v.104, n.6, p.733-741, 1999.
- KNOWLER, W. C.; BARRETT-CONNOR, E.; FOWLER, S. E.; HAMMAN, R. F.; LACHIN, J. M.; WALKER, E. A.; NATHAN, D. M. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **New England Journal of Medicine**, v.346, n.6, p.393-403, 2002.
- KUBO, K.; FOLEY, J. E. Rate-limiting steps for insulin-mediated glucose uptake into perfused rat hindlimb. **The American Journal of Physiology**, v.250, n.1 Pt 1, p.E100-102, 1986.
- LUCIANO, E.; CARNEIRO, E. M.; CARVALHO, C. R.; CARVALHEIRA, J. B.; PERES, S. B.; REIS, M. A.; SAAD, M. J.; BOSCHERO, A. C.; VELLOSO, L. A. 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.
- MCGEE, S. L.; HOWLETT, K. F.; STARKIE, R. L.; CAMERON-SMITH, D.; KEMP, M. HARGREAVES, B. E. Exercise increases nuclear AMPK alpha2 in human skeletal muscle. **Diabetes**, v.52, n.4, p.926-928, 2003.
- MENSINK, M.; BLAAK, E. E.; VIDAL, H.; DE BRUIN, T. W.; GLATZ, J. F.; SARIS, W. H. Lifestyle changes and lipid metabolism gene expression and protein content in skeletal muscle of subjects with impaired glucose tolerance. **Diabetologia**, v.46, n.8, p.1082-1089, 2003.
- MONDON, C. E.; DOLKAS, C. B.; REAVEN, G. M. Site of enhanced insulin sensitivity in exercise-trained rats at rest. **American Journal of Physiology**, v.239, n.3, p.E169-177, 1980.
- MUSI, N.; FUJII, N.; HIRSHMAN, M. F.; EKBERG, I.; FROBERG, O.; LJUNGQVIST, S.; THORELL, A.; GOODYEAR, L. J. AMP-activated protein kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. **Diabetes**, v.50, n.5, p.921-927, 2001.
- MUSI, N.; YU, H.; GOODYEAR, L. J. AMP-activated protein kinase regulation and action in skeletal muscle during exercise. **Biochemical Society Transactions**, v.31, n.Pt 1, p.191-195, 2003.
- MUSI, N.; HIRSHMAN, M. F.; ARAD, M.; XING, Y.; FUJII, N.; POMERLEAU, J.; AHMAD, F.; BERUL, C. I.; SEIDMAN, J. G.; TIAN, R.; GOODYEAR, L. J. Functional role of AMP-activated protein kinase in the heart during exercise. **FEBS Letters**, v.579, n.10, p.2045-2050, 2005.
- NUUTILA, P.; KOIVISTO, V. A.; KNUUTI, J.; RUOTSALAINEN, U.; TERAS, M.; HAAPARANTA, M.; BERGMAN, J.; SOLIN, O.; VOIPIO-PULKKI, L. M.; WEGELIUS, U. et al. Glucose-free fatty acid cycle operates in human heart and skeletal muscle in vivo. **The Journal of Clinical Investigation**, v.89, n.6, p.1767-1774, 1992.
- O'DONOVAN, G.; KEARNEY, E. M.; NEVILL, A. M.; WOOLF-MAY, K.; BIRD, S. R. The effects of 24 weeks of moderate- or high-intensity exercise on insulin resistance. **European Journal of Applied Physiology**, v., p.1-7, 2005.
- PATTI, M. E.; KAHN, C. R. The insulin receptor--a critical link in glucose homeostasis and insulin action. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v.9, n.2-4, p.89-109, 1998.
- 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.
- PORRHA, B.; GIROIX, M. H.; PICON, L. Effect of diet on glucose tolerance and insulin response in chemically diabetic rats. **Metabolism**, v.31, n.12, p.1194-1199, 1982.
- 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. **The Biochemical Journal**, v.305, pt.1, p.25-28, 1995.
- SMITH, A. G.; MUSCAT, G. E. Skeletal muscle and nuclear hormone receptors: implications for cardiovascular and metabolic disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v.37, n.10, p.2047-2063, 2005.
- SIMONEAU, J. A.; VEERKAMP, J. H.; TURCOTTE, L. P.; KELLEY, D. E. Markers of capacity to utilize fatty acids in human skeletal muscle: relation to insulin resistance and obesity and effects of weight loss. **The FASEB journal : official publication of the Federation of American**

**Societies for Experimental Biology**, v.13, n.14, p.2051-2060, 1999.

STEPHENS, T. J.; CHEN, Z. P.; CANNY, B. J.; MICHELL, B. J.; KEMP, B. E.; MCCONELL, G. K. Progressive increase in human skeletal muscle AMPK $\alpha$ 2 activity and ACC phosphorylation during exercise. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, v.282, n.3, p.E688-694, 2002.

STUBBS, C. O.; LEE, A. J. The obesity epidemic: both energy intake and physical activity contribute. **The Medical Journal of Australia**, v.181, n.9, p.489-491, 2004.

TERAN-GARCIA, M.; RANKINEN, T.; KOZA, R. A.; RAO, D. C.; BOUCHARD, C. Endurance training-induced changes in insulin sensitivity and gene expression. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, v.288, n.6, p.E1168-78, 2005.

VAVVAS, D.; APAZIDIS, A.; SAHA, A. K.; GAMBLE, J.; PATEL, A.; KEMP, B. E.; WITTERS, L. A.; RUDERMAN, N. B. Contraction-induced changes in acetyl-CoA carboxylase and 5'-AMP-activated kinase in skeletal muscle. **The Journal of Biological and Chemistry**, v.272, n.20, p.13255-13261, 1997.

WINDER, W. W.; HOLMES, B. F.; RUBINK, D. S.; JENSEN, E. B.; CHEN, M.; HOLLOSZY, J. O.. Activation of AMP-activated protein kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v.88, n.6, p.2219-2226, 2000.

WOJTASZEWSKI, J. F.; HIGAKI, Y.; HIRSHMAN, M. F.; MICHAEL, M. D.; DUFRESNE, S. D.; KAHN, C. R.; GOODYEAR, L. J. Exercise modulates postreceptor insulin signaling and glucose transport in muscle-specific insulin receptor knockout mice. **The Journal of Clinical Investigation**, v.104, n.9, p.1257-1264, 1999.

Endereço:

José Barreto Campello Carvalheira.  
UNICAMP - Departamento de Clínica Médica  
13081-970  
Campinas SP  
E-mail: [barreto@fcm.unicamp.br](mailto:barreto@fcm.unicamp.br)