

● Leonardo Soares de Albuquerque Barros<sup>1</sup>,  
● Camila da Cunha Nunes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário de Brusque – Brusque, SC.

### RESUMO

O diabetes melito é uma desordem metabólica de múltipla etiologia, que se caracteriza por hiperglicemia crônica decorrente de defeitos na secreção e/ou ação da insulina e captação reduzida de glicose nos tecidos periféricos, resultando em resistência à insulina. A partir disso, este artigo aborda aspectos fisiopatológicos do diabetes melito tipo 2 (DM2), tendo como objetivo elucidar as vias de sinalização da insulina no tecido muscular esquelético e como a captação de glicose pode ser prejudicada em um indivíduo resistente à insulina, apontando a prática de exercício físico como recurso não farmacológico e/ou terapia adjacente para a melhora da sensibilidade à insulina e captação de glicose no tecido muscular esquelético. Para tal, foi realizada uma pesquisa de revisão da literatura de materiais já publicados sobre o tema e uma análise qualitativa. A sinalização da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), mediada pelo exercício físico pode otimizar a captação de glicose no músculo independente de insulina. Assim, o exercício físico serve como recurso não farmacológico e/ou terapia adjacente para restaurar a sensibilidade da via de sinalização receptor de insulina/substrato do receptor de insulina/fosfatidilinositol-3-quinase/Akt e aumento da atividade da proteína quinase ativada de AMP, para translocação e exocitose de transportadores de glicose tipo 4 (GLUT-4) independente de insulina.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Insulina, Exercício

### ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disorder of multiple etiologies, characterized by chronic hyperglycemia due to defects in insulin secretion and / or action and reduced glucose uptake in peripheral tissues, resulting in insulin resistance. Thus, this article addresses pathophysiological aspects of type 2 diabetes mellitus, aiming to elucidate insulin signaling pathways in skeletal muscle tissue and how the uptake of glucose may be impaired in an insulin resistant individual, pointing to the practice of physical exercise as a non-pharmacological resource and / or adjacent therapy for the improvement of insulin sensitivity and glucose uptake in skeletal muscle tissue. Therefore, a research was carried out to review the literature on already published materials about the subject and a qualitative analysis. Activation-mediated AMP-activated protein kinase signaling may optimize glucose uptake in the insulin-independent muscle.

Keywords: Diabetes Mellitus, Insulin, Exercise

✉ **Camila Nunes**  
Rua Carlos Rieschbieter, nº 1758 apto. 602  
bloco B Bairro Boa Vista  
Blumenau - SC  
✉ camiladacunhanunes@gmail.com

Submetido: 25/06/2018  
Aceito: 30/01/2019



## INTRODUÇÃO

Considerado uma das doenças crônicas não transmissíveis, o diabetes melito (DM) é um quadro clínico comum em quase todos os países do mundo. O número de adultos diabéticos deve aumentar em até 54% entre os anos de 2010 e 2030.<sup>1</sup>

DM é uma desordem metabólica de múltipla etiologia, que se caracteriza por hiperglicemia crônica decorrente de defeitos na secreção e/ou ação da insulina e captação reduzida de glicose nos tecidos periféricos, resultando em resistência à insulina.<sup>2</sup> A hiperglicemia é caracterizada por níveis elevados de glicose no plasma sanguíneo. Para Rao e Pechet<sup>3</sup>, os níveis fisiológicos de glicose ficam entre 70 à 99mg/dL. O efeito crônico das concentrações plasmáticas de glicose acima dos valores de referência acarretam em desordens metabólicas que podem comprometer diversos órgãos como rins, coração, olhos e vasos sanguíneos.

A insulina é um hormônio peptídico com características hipoglicemiantes.<sup>4</sup> Qualquer deficiência na produção de insulina ou nas suas vias de sinalização pode colaborar para o aumento dos níveis de glicose na circulação sanguínea, ocasionando alguns tipos de diabetes.

A partir dessas considerações iniciais, este artigo aborda aspectos fisiopatológicos do DM2, tendo como objetivo elucidar as vias de sinalização da insulina no tecido muscular esquelético e como a captação de glicose pode ser prejudicada em um indivíduo resistente à insulina, apontando a prática de exercício físico como recurso não farmacológico e/ou terapia adjacente para a melhora da sensibilidade à insulina e captação de glicose no tecido muscular esquelético. Para tal, foi realizada uma pesquisa de revisão da literatura de materiais já publicados sobre o tema e uma análise qualitativa. O material teórico consultado corresponde ao período de 2005 a 2017. Como critério de seleção, escolheram-se textos em língua portuguesa e inglesa a partir de sua relevância e possibilidade em responder ao objetivo proposto na pesquisa. Foram selecionados trabalhos científicos divulgados nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed e *Science Direct*, pela importância e qualidade metodológicas. Para as buscas nos bancos de dados foram utilizados descritores controlados e descritores não controlados, como: *Exercise and Insulin; Insulin Resistance; Diabetes mellitus type 2; AMPK pathway; LKB1 and AMPK; Muscle contraction and AMPK pathway; GLUT4; Exercise and GLUT4 glucose transporter; Exercise and diabetes mellitus; Insulin pathway; PI3-k pathway; Resistência à insulina; Vias de sinalização da insulina; Exercício físico and AMPK.*

Este estudo justifica-se na medida em que proporciona a percepção dos indivíduos diabéticos sobre

o fato da prática de exercício físico poder ser utilizada como um recurso não farmacológico e/ou adjacente à terapia medicamentosa para melhora do quadro clínico. Sendo assim, é de suma importância que o profissional da área da saúde conheça as vias de sinalização da insulina, para que o tratamento não farmacológico por meio de exercícios físicos se torne opção primária. Além disso, procura-se demonstrar como as vias de sinalização ativadas pelo exercício físico atuam na melhora dos níveis glicêmicos.

## REVISÃO DE LITERATURA

### A insulina e as etapas de sinalização da insulina

A insulina é secretada pelas células  $\beta$  (beta) nas ilhotas de Langerhans no pâncreas. Sendo um hormônio peptídico que desempenha funções como estímulo de anabolismo, inibição do catabolismo, estímulo para captação de glicose em tecido muscular esquelético e tecido adiposo, estimula a glicogênese, inibe a glicogenólise e gliconeogênese, estimula a síntese proteica e inibe a proteólise, e estimula a lipogênese e inibe a lipólise.<sup>4,5</sup>

A sinalização intracelular de insulina se inicia quando ocorre a ligação entre a insulina e um receptor de membrana, denominado receptor de insulina (IR). Esse receptor é contemplado por duas unidades  $\alpha$  (alfa) e duas unidades  $\beta$  ligadas por pontes de dissulfeto (S-S), exercendo atividade como uma enzima alostérica. A subunidade  $\alpha$  é totalmente extracelular e contém o sítio de ligação para a insulina, enquanto a subunidade  $\beta$  é responsável pela transmissão do sinal, sendo uma proteína de localização transmembranar. Parte da subunidade  $\beta$  tem atividade de uma proteína quinase, quando estimulada pela insulina é capaz de se auto fosforilar e também outros substratos em aminoácidos tirosina.<sup>6</sup> Após a ligação extracelular da insulina ao IR ocorre a fosforilação intracelular no receptor  $\beta$  em substratos de tirosina no substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1) e no substrato do receptor de insulina tipo 2 (IRS-2). Em seguida ocorre a fosforilação da proteína fosfatidilinositol-3-quiase (PI3-k), considerada uma componente chave para que ocorra a translocação de GLUT-4 para a membrana celular e ocorra a captação de glicose.<sup>7</sup>

Uma vez ativado, o receptor de insulina pode fosforilar vários substratos proteicos em tirosina, atualmente, temos 10 substratos de insulina identificados. Esses se referem ao metabolismo e controle da glicose, os IRS-1 e IRS-2 parecem desempenhar o controle principal<sup>8</sup>. Uma vez fosforilados os IRS-1 e IRS-2 podem associar-se a enzima PI3-k, ativando-a. Por consequência, ocorre a

ativação de outras proteínas, como as proteínas quinase B (PKB), também conhecida como Akt.<sup>6</sup>

Para que a glicose entre no citoplasma é necessário que haja um transportador, pois a membrana plasmática de algumas células é altamente impermeável à glicose. O transporte da glicose da circulação sistêmica para o citoplasma é mediado por transportadores GLUTs, sendo uma família de 14 membros, os quais permitem a entrada de glicose para o meio intracelular através da difusão facilitada.<sup>9</sup> A proteína GLUT-4 é expressa restritamente nos adipócitos e nas células musculares, e é responsável pela captação de glicose estimulada pela insulina.<sup>10</sup> A contração muscular e a hipóxia podem ativar AMPK, levando a translocação de GLUT-4 para a membrana plasmática independente de insulina.<sup>9</sup>

De acordo com Prada e Saad<sup>6</sup>, a insulina pode mediar a translocação de vesículas GLUT-4 para a membrana plasmática e esse efeito depende do aumento da atividade da PI3-k e da ativação da Akt. Curiosamente, foi destacado que a isoforma Akt2 pode controlar a translocação dos transportadores GLUT-4 em células adiposas e musculares, aumentando a captação de glicose.

## Sinalização da resistência à insulina

A resistência à insulina pode ser caracterizada pela captação reduzida de glicose em tecidos periféricos. Alterações sobre a via de transmissão IR/IRSs/PI3-k/Akt estão associadas à resistência à insulina, assim como efeitos genéticos e ambientais também podem influenciar na captação de glicose. Podemos relacionar que a inflamação em tecidos metabólicos pode contribuir para o desenvolvimento da resistência à insulina. O processo inflamatório induzido pela obesidade provoca a ativação de outras proteínas intermediárias à via de sinalização do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) como as quinases I $\kappa$ K (IKappa kinase) e JNK (c-jun N-terminal quinase), sendo capazes de fosforilar o IRS-1 em serina.<sup>6</sup>

A resistência à insulina está associada às alterações na atividade quinase do receptor IR, tanto na fosforilação de tirosina em IRS-1 e IRS-2 e redução da atividade PI3-k como em resíduos de serina.<sup>7</sup> A ativação da proteína quinase C (PKC) mediada por diacilglicerol contribui para resistência à insulina.<sup>11</sup> O excesso de ácidos graxos livres (AGL) podem ativar proteínas de membrana plasmática denominado TLR-4 (*toll like receptors 4*) ativando vias inflamatórias que vão afetar a captação de glicose pela sinalização da insulina. Então, os AGL ao se ligarem aos receptores TLR-4 na membrana plasmática ativam I $\kappa$ K e JNK, e os IRS-1 e IRS-2 vem sendo alvo dessas moléculas pró-inflamatórias.<sup>6</sup> Após ser ativada, a I $\kappa$ K pode fosforilar IRS-1 em resíduos de serina, ela atenua a atividade das tirosinas e compromete a sinalização de insulina.<sup>7</sup> Estudos apontam que a ativação crônica

da via MTOR (*the mammalian target of rapamycin*), e subsequente mTORC1 (*the mammalian target of rapamycin complex 1*), pode corroborar de modo negativo com a sinalização da insulina por ativação de p70 S6 kinase 1 (S6K1), influenciando na fosforilação de IRS-1 em resíduos de serina.<sup>12</sup>

## DM2: A resistência à insulina

O DM2 não apresenta um componente autoimune. A fisiopatologia do DM2 resulta em resistência periférica à ação da insulina em tecidos periféricos insulino-dependentes, associado com uma secreção deficiente desse hormônio pelo pâncreas endócrino.<sup>13</sup> No início da doença, em resposta a essa resistência, ocorre hiperinsulinemia compensatória, continuando por meses ou anos. Se o avanço do DM2 persistir, por causa da disfunção e redução das células  $\beta$  pancreáticas, a síntese e a secreção de insulina poderão ficar comprometida e, em alguns casos, a insulinoterapia será essencial.<sup>2</sup> A patogênese do DM2 é complexa e tem etiologia multifatorial envolvendo interação entre genética e fatores ambientais, dentre os quais se destacam a obesidade proveniente do sedentarismo e ingestão alimentar excessiva.

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

O exercício físico é tido como estratégia não farmacológica para o controle dos quadros clínicos associados à síndrome metabólica, assim como a resistência à insulina. A prática de exercício físico regular exibe benefícios à saúde, diminuindo a morbimortalidade, aumentando a qualidade e expectativa de vida<sup>8</sup>. Inserir o exercício físico como recurso não-farmacológico no tratamento do diabetes representa uma atitude benéfica na melhora do quadro clínico.

Sabe-se que o exercício físico pode sensibilizar os componentes intracelulares para captação de glicose, de tal forma que a prática regular de exercício físico promove efeitos positivos nas vias de sinalização IR/IRS/PI3-k/Akt, podendo modular as vias intracelulares independentes de insulina para a captação de glicose<sup>14</sup>. O exercício físico pode promover a diminuição dos níveis glicêmicos no plasma sanguíneo, por melhorar a captação da glicose no tecido muscular esquelético.

Recomenda-se a prática de exercício físico para adultos com resistência à insulina de 3 a 5 vezes por semana com características aeróbicas de intensidade moderada e progressiva<sup>15</sup>. A prática regular de exercício se mostra eficaz na melhora do controle glicêmico, medido pela diminuição da hemoglobina glicosilada (HbA1c)<sup>16</sup>.

Ainda aos pacientes com DM2 é recomendado um

volume de exercício  $\geq 150$  minutos por semana de exercício aeróbio de intensidade moderada e/ou 90 minutos por semana de exercício aeróbio de intensidade vigorosa. Idealmente aconselha-se um total de 3 a 4 h por semana. O treinamento físico deve atingir, pelo menos, 30 minutos em, ao menos, 5 dias por semana, totalizando gasto energético entre 1000-2000 kcal (quilocalorias) por semana.<sup>17</sup>

O treinamento intervalado de alta intensidade pode ser selecionado em tais intervenções de exercícios, pois tem benefício equivalente ao treinamento contínuo de intensidade moderada<sup>18</sup>. A duração do programa de 12 semanas é o mínimo absoluto para detectar alterações nas concentrações de HbA1c no sangue, embora os pacientes devam ser estimulados a se exercitar de maneira estruturada por pelo menos 6 meses, seguido preferencialmente por um aumento sustentado da atividade física.<sup>17</sup>

Além disso, o treinamento com exercícios resistidos deve ser realizado no mínimo duas vezes, preferencialmente, três vezes por semana, objetivando hipertrofia ou treinamento de resistência aeróbia, pois alguns estudos mostraram melhoras significativamente maiores na sensibilidade à insulina ou controle glicêmico quando exercícios de treinamento resistido foram adicionados ao exercício aeróbio<sup>17,19</sup>. Os principais grupos musculares devem ser estimulados e realizados dois exercícios por grupo muscular com 8 a 12 repetições a 70-80% da repetição máxima, ou 25 a 30 repetições a 40 a 55% da repetição máxima, respectivamente<sup>17</sup>. Também, exercícios de flexibilidade podem complementar outros tipos de exercício. Ressalta-se ainda, que esses exercícios devem ser adaptados para cada indivíduo, com base em comorbidades, contraindicações e objetivos pessoais.<sup>19</sup>

A contração muscular não ativa a fosforilação do IR em resíduos de tirosina e subsequente a via PI3-k. Durante a prática de exercícios físicos a AMPK pode mediar a translocação de transportadores GLUT-4 independente da insulina, confirmando a hipótese que o bloqueio farmacológico da via PI3-k não altera a captação de glicose pós-exercício físico.<sup>7</sup> A AMPK é composta por 3 subunidades, domínio catalítico  $\alpha$ , domínio estrutural  $\beta$  e domínio regulador  $\gamma$ . Quando ativada demonstra atividade anti-inflamatória, melhorando a captação de glicose, oxidação de ácidos graxos e favorecendo a biogênese mitocondrial.<sup>20</sup> Tanto a insulina quanto o exercício físico contribuem para translocação dos transportadores GLUT-4 para a membrana plasmática, independente de tradução ou transcrição<sup>21</sup>. O exercício físico atenua a resposta inflamatória, aumentando a sensibilidade à insulina e melhorando a glicemia.

Nos indivíduos com resistência à insulina (DM2), a translocação de GLUT-4 é parcialmente reduzida em cerca de 90%<sup>22</sup>. Camundongos *knockout* para proteína AS160 demonstram um maior conteúdo de transportadores GLUT-4 na membrana plasmática de adipócitos.<sup>23</sup>

A figura 1 demonstra, do lado direito, a ativação da

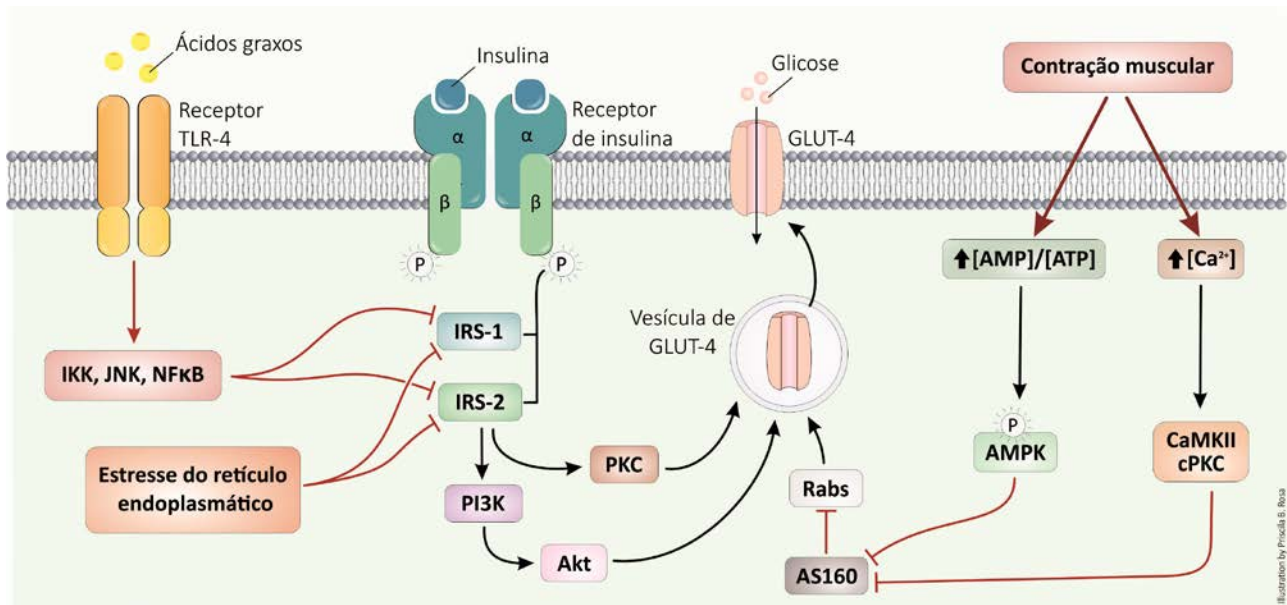
via PI3-k pela insulina e aminoácidos insulíntricos, e ativação da AMPK, que pode ser ativada por meio da realização de exercícios físicos, pela contração muscular<sup>21</sup>, desencadeando a translocação e exocitose de transportadores GLUT-4 para membrana plasmática. Ainda na mesma figura, percebe-se o mecanismo da resistência à insulina na obesidade (do lado esquerdo) e o mecanismo funcional da sinalização da insulina (ao centro), processos esses descritos anteriormente.

O excesso de ácidos graxos livres, citocinas pró-inflamatórias<sup>14</sup> e estresse do retículo endoplasmático<sup>24</sup> contribuem para a fosforilação do IRS nos resíduos de serina. Esse pode interromper a interação do IRS-1 com a subunidade  $\beta$  do IR comprometendo a via de sinalização da insulina. A ativação da AMPK pode ser mediada pelo aumento da relação AMP: ATP.<sup>25</sup>

A proteína AS160 é também denominada como TBC1D4 (substrato Akt 160 kDa). Quando a atividade GTPase e as interações com a proteína Rab são inibidas pela atividade da Akt, ocorre translocação de transportadores GLUT-4 para a membrana plasmática<sup>23</sup>. O transporte e exocitose dos transportadores GLUT-4 para a membrana plasmática requer a atividade das proteínas Rabs em seu estado ativo ligado, a GTP. A AMPK pode fosforilar e inibir a proteína ativadora Rab-GTPase, AS160 (TBC1D4) e TBC1D1, aumentando a atividade das proteínas Rabs e, por sua vez, induzindo a translocação dos transportadores GLUT-4.<sup>26,27</sup>

Segundo Frosig et al<sup>28</sup>, após 3 semanas de treinamento de *endurance* em humanos, notou-se aumento das concentrações de AMPK e, conseqüentemente, fosforilação da proteína AS160. Da mesma forma, a sensibilidade à insulina foi aumentada após o desenvolvimento de protocolo de exercício físico com indivíduos com 18 anos ou mais. Dependendo da intensidade da realização do exercício seu efeito pode persistir por 72 horas ou mais após o seu término.<sup>15</sup>

A contração muscular pode gerar despolarização da célula muscular e abertura dos túbulos T, liberando íons de cálcio do retículo sarcoplasmático para o citossol. As concentrações elevadas de cálcio no meio intracelular podem ativar a calmodulina. A calmodulina contém quatro locais para ligação de Ca<sup>+</sup>, quando ativada pode regular cerca de 40 proteínas funcionais diferentes<sup>4</sup>. Pode, assim, interagir com a proteína TBC1D4, que contém um domínio para calmodulina, o que permite a translocação dos transportadores GLUT-4 para membrana plasmática.<sup>29</sup> O aumento do gasto energético e dos níveis de glicose promovem ativação da AMPK mediada pela quinase hepática B1 (LKB1) e a quinase da proteína quinase dependente de Ca<sup>2+</sup>/Calmodulina (CaMKKII).<sup>27</sup> A via CaMKK-AMPK pode ser mediada por um aumento do Ca<sup>+</sup> citossólico, sem qualquer necessidade de aumento de AMP.<sup>30</sup> Portanto, o exercício físico pode melhorar a captação de glicose por desencadear a translocação de transportadores GLUT-4.



**Figura 1:** Mecanismos plausíveis da resistência à insulina na obesidade, mecanismo funcional da sinalização da insulina e o mecanismo de ativação de transportadores GLUT-4 pela ação da insulina e da contração muscular

## CONCLUSÃO

O exercício físico serve como tratamento não farmacológico e/ou terapia adjacente para melhora de quadros clínicos associados a níveis demasiados de glicose na circulação sistêmica. Seu efeito crônico pode causar melhora da captação de glicose pela ativação da AMPK, independente de insulina, e aperfeiçoar a sinalização da via IR/IRS/PI3-k/Akt dependente de insulina. É de suma importância que todos os profissionais da saúde compreendam as vias de sinalização da insulina, e conseqüentemente, como a resistência à insulina pode contribuir para redução da captação de glicose em tecidos periféricos. De modo que, assim, possam equalizar o exercício físico de características aeróbias e anaeróbias como estratégia para melhora da sensibilidade à insulina, diminuindo os quadros de hiperglicemia, restaurando a via de sinalização IR/IRS/PI3-k/Akt e aumentando a atividade da AMPK para translocação e exocitose de transportadores GLUT-4 independente de insulina.

## REFERÊNCIAS

- Pires LV, Cozolino SMF. Aspectos bioquímicos e moleculares do diabetes melito. In: Cozolino SMF. Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: Nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. Barueri: Manole, 2013.
- Ferreira, LT, Saviolli IH, Valenti, VE, Abreu LC. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. Arq. bras. ciênc. saúde. 2011 Dez; 36(3):182-188. doi: 10.7322/abcs.v36i3.59
- Rao LV, Pechet L. Exames Laboratoriais. In: Williamson MA, Snyder LM. Wallach: Interpretação de exames laboratoriais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p. 703-1097.
- Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Farmacologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
- Franco AS, Krieger JE. Manual de farmacologia. Barueri, SP: Manole; 2016.
- Prada PO, Saad MJA. Bases Moleculares da sinalização da insulina. In: Cintra DE, Ropelle ER, Pauli JR. Obesidade e Diabetes: Fisiopatologia e sinalização celular. São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos LTDA, 2011. p. 50-73.
- Freitas MC, Ceschini FL, Ramallo BT. Resistência à insulina associada a obesidade: Efeitos anti-inflamatório do exercício físico. Rev. bras. ciênc. mov. 2014; 22(3):139-147. doi: 10.18511/0103-1716/rbcm.v22n3p139-147
- Camporez JPG, Almeida FN, Marçal AC. Efeitos do exercício físico sobre a via de sinalização da insulina. Rev. mack. educ. fis. esp. 2013; 12(2):172-86.
- Machado UF, Schaan BD, Seraphim PM. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. Arq. bras. endocrinol. metab. 2006; 50(2):177-189. Doi: 10.1590/S0004-27302006000200004
- Khan AH, Pessin JE. Insulin regulation of glucose uptake: a complex interplay of intracellular signalling pathways. Diabetologia. 2002; 45(11):1475-83.



11. Samuel VT, Schulman GI. Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell*. 2012; 148(5):852-71. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.017.
12. Tzatsos A, Kandror KV. Nutrients suppress phosphatidylinositol 3 kinase/Akt signaling via raptor dependent mTOR-mediated insulin receptor substrate 1 phosphorylation. *Mol Cell Biol*. 2006; 26(1):63-76.
13. Lima LC, Reis NT. Interpretação de Exames Laboratoriais aplicados à nutrição clínica. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2012.
14. Ropelle ER, Cintra DEC, Silva ASR, Souza CT, Pauli JR. Sinalização celular e exercício físico. In: Cintra DE, Ropelle ER, Pauli JR. *Obesidade e Diabetes: Fisiopatologia e sinalização celular*. São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos LTDA, 2011. p. 336-351.
15. Way KL, Hackett DA, Baker MK, Johnson NA. The Effect of Regular Exercise on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*. 2016; 40(4):253-71. doi: 10.4093/dmj.2016.40.4.253.
16. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão 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 May 4;305(17):1790-9. doi: 10.1001/2011.576.
17. Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunhäuserer D, Stettler C, et al. Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: a consensus statement from the EXPERT Working Group. *Sports Med*. 2018; 48(8):1781-1797. doi: 10.1007/s40279-018-0930-4.
18. Wormgoor SG, Dalleck LC, Zinn C, Harris NK. Effects of High-Intensity Interval Training on People Living with Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *Can J Diabetes*. 2017; 41(5):536-547. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.12.004.
19. Mendes R, Sousa N, Almeida A, Subtil P, Guedes-Marques F, Reis VM, et al. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes - a synthesis of international recommendations: narrative review. *Br J Sports Med*. 2016; 50(22):1379-1381. doi: 10.1136/bjsports-2015-094895.
20. Day EA, Ford RJ, Steinberg GR. AMPK as a Therapeutic Target for Treating Metabolic Diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2017; 28(8):545-560. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.004.
21. Huang S, Czech MP. The GLUT4 Glucose Transporter. *Cell Metab*. 2007; 5(4):237-52.
22. Ryder JW, Yang J, Galuska D, Rincón J, Björnholm M, Krook A, et al. Use of a Novel Impermeable Biotinylated Photolabeling Reagent to Assess Insulin- and Hypoxia-Stimulated Cell Surface GLUT4 Content in Skeletal Muscle From Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*. 2000; 49(4):647-54.
23. Eguez L, Lee A, Chavez JA, Miinea CP, Kane S, Lienhard GE, et al. Full intracellular retention of GLUT4 requires AS160 Rab GTPase activating protein. *Cell Metab*. 2005; 2(4):263-72.
24. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vaillancourt E, Smith RO, et al. Chemical Chaperones Reduce ER Stress and Restore Glucose Homeostasis in a Mouse Model of Type 2 Diabetes. *Science*. 2006; 313(5790):1137-40.
25. Coughlan KA, Valentine RJ, Ruderman NB, Saha AK. AMPK activation: a therapeutic target for type 2 diabetes? *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014; 7: 241-253. doi: 10.2147/DMSO.S43731
26. Habegger KM, Hoffman NJ, Ridenour CM, Brozinick JT, Elmendorf JS. AMPK Enhances Insulin-Stimulated GLUT4 Regulation via Lowering Membrane Cholesterol. *Endocrinology*. 2012; 153(5): 2130-2141. doi: 10.1210/en.2011-2099.
27. Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med*. 2016; 48(7):e245. doi: 10.1038/emm.2016.81.
28. Frosig C, Rose AJ, Treebak JT, Kiens B, Richter EA, Wojtaszewski JF. Effects of endurance exercise training on insulin signalling in human skeletal muscle – interactions at the level of PI3-K, Akt and AS160. *Diabetes*. 2007; 56(8):2093-102.
29. Cartee GD, Funai K. Exercise and Insulin: Convergence or Divergence at AS160 and TBC1D1? *Exerc Sport Sci Rev*. 2009; 37(4): 188-195. doi: 10.1097/JES.0b013e3181b7b7c5
30. Fogarty S, Ross FA, Ciruelos DV, Gray A, Gowans GJ, Hardie DG. AMPK Causes Cell Cycle Arrest in LKB1-Deficient Cells via Activation of CAMKK2. *Mol Cancer Res*. 2016; 14(8): 683-695. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-15-0479