

Resistência à insulina associada à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico

Insulin resistance associated with obesity: anti-inflammatory effects of physical exercise

FREITAS, M C; CESCHINI, F L; RAMALLO, B T. Resistência à insulina associada à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. *R. Bras. Ci. e Mov.* 2014; 22(3): 139-147.

RESUMO: A obesidade atualmente é considerada uma epidemia mundial devido à relação direta com a inflamação sistêmica, doenças cardiovasculares e metabólicas, sendo o principal fator de risco para desenvolvimento de resistência a insulina e diabetes tipo 2. O excesso de tecido adiposo e o consumo elevado de gorduras são um dos principais fatores para a ativação de vias bioquímicas inflamatórias que causam prejuízos na sinalização intracelular da insulina. A captação de glicose para os tecidos é constituída por varias etapas onde as adipocinas secretadas pelo tecido adiposo principalmente o TNF α e os ácidos graxos livres, provenientes do consumo elevado de gorduras, são capazes de ativar proteínas inflamatórias como c-jun N-terminal kinase (JNK), Ikappa kinase (ikK), fator de transcrição kB (NF-kB) e assim alterar a sinalização da insulina diminuindo a entrada de glicose para as células. Evidências científicas mostram que o exercício físico aumenta a captação de glicose por uma via distinta a da insulina sendo dependente da ativação de proteína quinase ativada por AMP (AMPK) e diminui a expressão de proteínas inflamatórias. Com isso o objetivo desta revisão é descrever os possíveis mecanismos moleculares para o desenvolvimento da resistência a insulina associada a obesidade e os efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. Foi realizada uma revisão de literatura tendo como fontes de pesquisa artigos nacionais e internacionais na base de dados pubmed e scielo tendo como critério de inclusão, artigos publicados nos últimos dez anos. Concluímos que a obesidade aliada ao consumo elevado de gorduras ativam proteínas inflamatórias capazes de alterar etapas na sinalização da insulina levando a um estado hiperglicêmico onde o exercício físico possui efeitos anti-inflamatórios por suprimir a atividade destas vias e aumentar a expressão de proteínas chave na captação de glicose.

Palavras-chave: Obesidade; Resistência à Insulina; Inflamação; Exercício Físico.

ABSTRACT: Obesity is now considered a worldwide epidemic due to a direct relationship with systemic inflammation, cardiovascular and metabolic diseases, being the main risk factor for development of insulin resistance and type 2 diabetes. Excess fat and high fat intake is a major factor for the activation of inflammatory pathways, which cause losses in intracellular insulin signaling. The uptake of glucose into tissues consists of several steps where adipokines secreted by adipose tissue mainly TNF α and free fatty acids from the high consumption of fats are capable of activating inflammatory proteins such as c -Jun N -terminal kinase (JNK), Ikappa kinase (IKK), nuclear factor -kappa B (NF- kB) and thereby alter insulin signaling by decreasing the influx of glucose into the cells. Scientific evidence shows that physical exercise increases glucose uptake through a pathway distinct from the insulin is dependent on the activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) and decreases the expression of inflammatory proteins. Thus the aim of this review is to describe the possible molecular mechanisms for the development of insulin resistance associated with obesity and anti -inflammatory effects of exercise. A literature research sources as having national and international articles in the PubMed database and Schielo having as inclusion criteria articles published in the last ten years was performed. We conclude that obesity coupled with high consumption of fats activate inflammatory proteins capable of altering steps in insulin signaling leading to a hyperglycemic state where the exercise has anti-inflammatory effects by suppressing the activity of these pathways and increase the expression of key proteins in the uptake glucose.

Key Words: Obesity; Insulin Resistance; Inflammation; Physical Exercise.

Marcelo Conrado Freitas¹
Fábio Luis Ceschini²
Bianca Trovello Ramallo³

- ¹ Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho - UNESP Presidente Prudente
- ² Universidade São Judas Tadeu - USJT
- ³ Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Recebido: 10/02/2014
Aceito: 21/08/2014

Contato: Marcelo Conrado Freitas - marceloconrado013@gmail.com

Introdução

A obesidade atualmente é considerada uma epidemia mundial devido a relação direta entre excesso de tecido adiposo, inflamação sistêmica e desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas¹. O excesso de peso é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de resistência a insulina sendo esta a principal característica do diabetes tipo 2². Estima-se que 366 milhões de pessoas no mundo são portadoras de diabetes tipo 2, podendo chegar a 552 milhões de diabéticos em 2030, cerca de 55% dos casos desta patologia são atribuídos a obesidade³. No Brasil 75% da população com diabetes tipo 2 não está no peso ideal sendo 42,1% com sobrepeso e 32,9% com obesidade⁴.

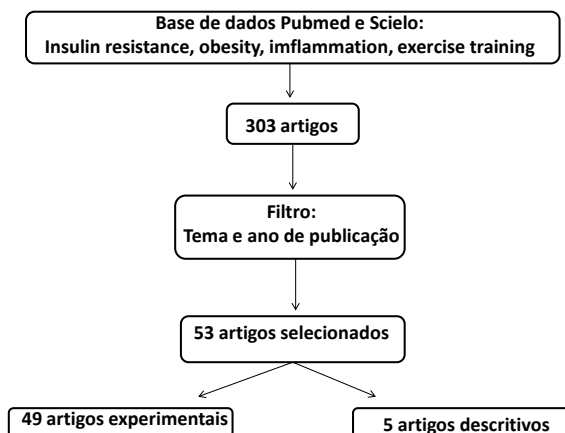
Os mecanismos moleculares para o desenvolvimento de resistência a insulina relacionados à obesidade vem sendo pesquisados intensamente, assim evidências científicas relatam que o excesso de tecido adiposo e o consumo elevado de gorduras são capazes de sintetizar e ativar proteínas com ações inflamatórias que influenciam na via intracelular da insulina causando prejuízos na translocação do GLUT4 para a membrana plasmática⁵.

O tecido adiposo vem sendo alvo de pesquisadores para esclarecer esta relação entre obesidade e resistência a insulina. Atualmente este tecido não é considerado somente um armazenador de energia, mas também um órgão endócrino com funções de sintetizar e liberar proteínas biologicamente ativas, denominadas adipocinas, com ações pró-inflamatórias e anti-inflamatórias⁶. Portanto, o excesso de tecido adiposo leva a um estado de inflamação crônica de baixo grau, induzindo o recrutamento de macrófagos aos adipócitos em resposta a quimiotaxia e assim liberando as adipocinas pró-inflamatórias, que são capazes de induzir alterações intracelulares influenciando diretamente na fosforilação dos substratos do receptor da insulina⁷.

Diante desses efeitos negativos que a obesidade e o excesso de lipídeos na dieta proporcionam na sensibilidade à insulina, pesquisas do mundo todo buscam entender qual mecanismo está relacionado aos benefícios proporcionados pelo exercício físico tanto na prevenção como no tratamento de patologias e disfunções metabólicas. Neste contexto mudanças no estilo de vida de pessoas com níveis alterados de glicemia, como prática regular de exercício físico e alimentação saudável, reduziu em 58% a incidência de diabetes tipo 2⁸. Portanto a compreensão dos efeitos moleculares em que o exercício físico está envolvido mediante processos inflamatórios causados pela obesidade e excesso de ingestão de gorduras torna a sua prescrição indispensável⁹ {Formatting Citation}.

Nesta revisão o objetivo foi abordar os possíveis mecanismos para o desenvolvimento de resistência a insulina associado à obesidade e os efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. Foi realizada uma revisão da literatura (Fluxograma 1) tendo como fontes artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais disponíveis na base de dados pubmed e scielo. Foram utilizadas como palavras chaves: Insulin resistance, obesity, imflammation, exercise training, na língua inglesa, havendo a necessidade de estarem

no corpo do resumo. A busca foi realizada no período de novembro 2013 até julho de 2014, Dentre os 303 artigos achados, foram selecionados 53 artigos que seguiram os critérios de inclusão: Publicação de artigos nos últimos dez anos, tipo de estudo (experimental e descritivo), sendo 49 artigos experimentais e 5 artigos descritivos. Foram adotados como critério de exclusão artigos que não analisaram as vias moleculares de captação de glicose e inflamação.



Fluxograma 1. Metodologia utilizada na seleção dos artigos

Captação de glicose via insulina

A insulina é um hormônio anabólico secretado pelas células-beta do pâncreas, sua síntese é estimulada pelo aumento da glicose sanguínea após refeições tendo ação em músculo esquelético, fígado e tecido adiposo. Suas funções metabólicas incluem captação de glicose, aumento da síntese de proteínas, ácidos graxos e glicogênio, reduzindo a produção hepática de glicose, lipólise e proteólise¹⁰.

A captação de glicose no musculo esquelético é composta por várias etapas intracelulares (Figura 1), começa com a sinalização da insulina ao seu receptor específico de membrana, uma proteína com atividade quinase intrínseca, contendo suas duas subunidades alfa e duas subunidades beta (IR), após a ligação extracelular da insulina ao seu receptor alfa IR ocorre a fosforilação intracelular no receptor beta em substratos de tirosina denominados IRS-1 e IRS-2¹¹.

Em seguida ocorre a fosforilação da proteína fosfatidilinositol 3-quinase (PI3q) considerada um componente chave para que ocorra a captação de glicose, após sua ativação há uma subsequente interação com p110 e p85 permitindo a fosforilação de fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2) para formar fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3) na membrana plasmática, levando ao recrutamento de fosfatidilinositol-quinase dependente de proteína 1 (PDK1) e Akt2, também chamado de proteína-quinase B¹². As proteínas IRS-1 e Akt2 influenciam diretamente a captação de glicose por dependência da insulina, onde a fosforilação de IRS-2 está relacionada ao metabolismo dos lipídeos¹³. A ativação completa de Akt fosforila TBC1 membro da família

de domínio 4 (TBC1D4) antigamente conhecida como Akt substrato de 160 kDa (AS160) e assim promovendo a translocação do GLUT4 em direção a membrana plasmática para a captação de glicose¹⁴⁻¹⁵. No entanto alguns fatores podem causar prejuízos nesta via molecular induzida por insulina e assim resultar na diminuição da captação de glicose para o meio intracelular levando a vários prejuízos metabólicos¹⁶.

(Ikappa kinase) onde os substratos do receptor da insulina IRS-1 vem sendo alvo destas moléculas inflamatórias e assim prejudicando a fosforilação em resíduos de tirosina e subseqüente translocação do GLUT4²²⁻²³. A obesidade induz o aumento da expressão do receptor TLR-4²⁴, entretanto a perda de função desse receptor mostrou-se eficaz na proteção contra o aumento do tecido adiposo, resistência a insulina e diminuição da expressão de JNK em

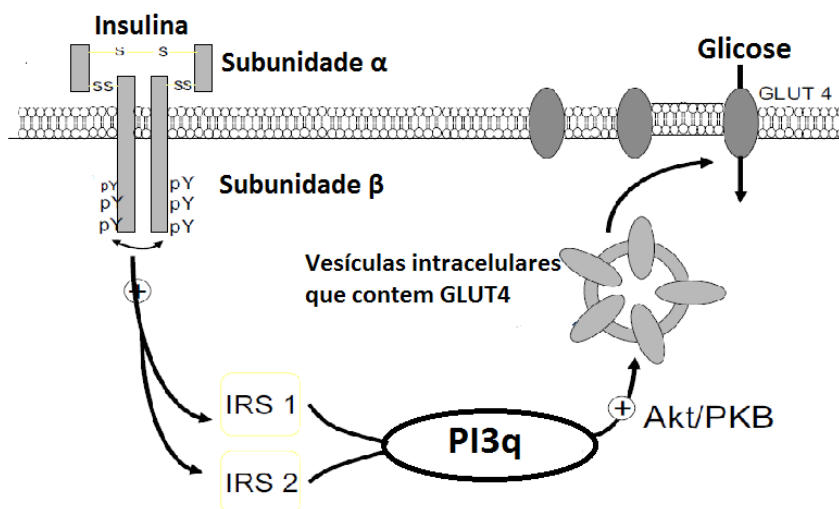


Figura 1. Via de sinalização da insulina. Adaptado de Bhattacharya S, *et al.* 2007

Obesidade e resistência à insulina

A resistência à insulina é uma disfunção metabólica com alterações intracelulares que resulta em prejuízos na translocação de vesículas, que contém GLUT4, para a membrana, diminuindo a capacidade do músculo esquelético e outros tecidos de captar glicose para as células levando a um estado hiperglicêmico¹⁷.

Os mecanismos para o desenvolvimento da resistência à insulina relacionados à obesidade são caracterizados por alterações em certas etapas na sinalização da insulina apresentando redução na concentração e atividade quinase do receptor IR, da fosforilação de tirosina em IRS-1 e IRS-2 e redução da atividade de PI3q¹⁸. Entretanto a fosforilação de IRS-1 pode ser tanto em tirosina e subseqüente fosforilação de PI3q como em resíduos de serina, onde algumas proteínas inflamatórias podem promover esta alteração e assim comprometer a atividade de PI3q e translocação do GLUT4 para a membrana plasmática¹⁹.

O excesso de Ácidos Graxos Livres (AGL) afeta diretamente o metabolismo celular influenciando no desenvolvimento da resistência a insulina, os AGL circulantes ativam proteínas de membrana plasmática denominados TLR-4 (*toll like receptors 4*) desencadeando a ativação de vias inflamatórias que vão interferir na captação de glicose pela sinalização da insulina²⁰⁻²¹. Portanto os AGL ao se ligarem ao receptor TLR-4 na membrana celular ativam JNK (c-jun N-terminal kinase) e Ikk

camundongos C3H/HeJ *knockout* para TLR-4 induzidos por dieta rica em gordura²⁵.

Porém os AGL também ativam a sinalização de outra via inflamatória que possui relação negativa com a sensibilidade a insulina, pois ao se ligarem ao receptor TRL-4 induz a ativação de ikk. Portanto esta molécula pode prejudicar a sinalização da insulina por duas formas: 1) Após ser ativada a Ikk pode diretamente fosforilar IRS-1 em resíduos de serina, atenuando a atividade de tirosinas. 2) Ativação de Ikk leva a fosforilação de IkkB, quando esta proteína ganha grupo fosfato são formadas cadeias de poliubiquitinas que vão induzir a degradação proteossomal de ikkB, sendo um inibidor de fator de transcrição kB (NF-kB). Com a degradação de ikkB ocorre subseqüente aumento da expressão de NF-kB que vai agir no núcleo celular se ligando ao DNA e portanto induzindo a transcrição gênica de mediadores inflamatórios como TNFα (fator de necrose tumoral alfa) e IL-6 (interleucina 6)²⁶.

Estudos com animais mostram que a supressão de JNK e ikk por *knockout* e substâncias farmacológicas resultou em proteção do aumento do tecido adiposo, menor infiltração de macrófagos, menor secreção de adipocinas pró-inflamatórias, diminuição na fosforilação de IRS-1 em resíduos de serina e assim melhor sensibilidade a insulina²⁷⁻²⁸.

TNFα uma adipocina secretada pelo tecido adiposo, de resposta inflamatória, está entre os candidatos moleculares

ao desenvolvimento de resistência a insulina relacionado à obesidade onde indivíduos obesos e diabéticos tipo 2 apresentaram maior expressão desta adipocina²⁹. Estudos em humanos obesos e que apresentam resistência à insulina mostram que um tratamento farmacológico que inibi TNF α diminui inflamação sistêmica e consequentemente melhora a sensibilidade à insulina³⁰⁻³¹. O mecanismo em que TNF α induz o desenvolvimento de resistência a insulina está na ligação de TNF α aos seus receptores na membrana plasmática TNFR1 e TNFR2 sendo capaz de ativar também as proteínas inflamatórias Ikk e JNK e assim dando sequência na resposta inflamatória causada por estas moléculas³²⁻³³.

De modo paralelo outra via que está relacionada ao desenvolvimento de resistência a insulina está na ativação crônica de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) por sobrecarga de nutrientes. Esta molécula com atividade quinase é fundamental no fator de crescimento celular e

metabolismo onde regula várias funções celulares existente em dois complexos distintos funcionalmente mTOR complexo 1 (mTORC1) e mTOR complexo 2 (mTORC2). Estudos apontam que mTORC1 possui relação negativa com a sinalização da insulina por ativação de p70 S6 kinase 1 (S6K1) influenciando na fosforilação de IRS-1 em resíduos de serina³⁴⁻³⁵.

Assim a inibição de mTORC1/S6K1 “in vitro” por rampamicina em adipócitos 3T3-L1 resultou em aumento da fosforilação de IRS-1 em resíduos de tirosina diminuindo a fosforilação em resíduos de serina e assim aumento da atividade de PI3q³⁶. Portanto fica evidente que vários mecanismos atuam de forma independente regulando negativamente a sinalização da insulina, onde a obesidade e o excesso de nutrientes principalmente as gorduras são grandes precursores de ativar vias inflamatórias como JNK, Ikk/ikKB/NF-kB e mTOR/S6K1 e assim prejudicar a captação de glicose (Figura 2)³⁷⁻³⁸⁻³⁹.

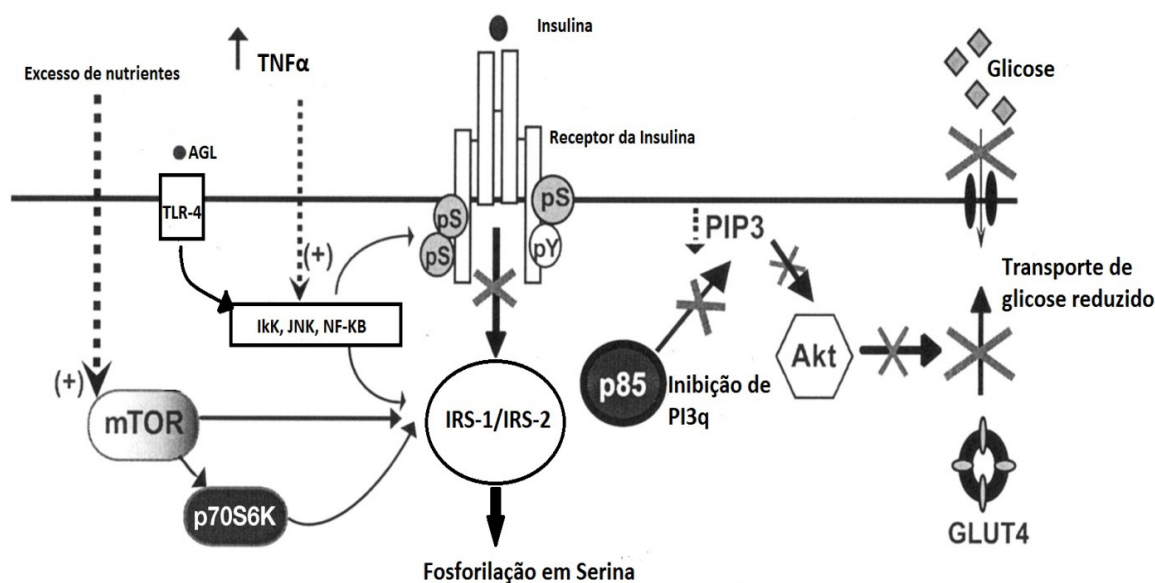


Figura 2. Sumários dos possíveis mecanismos de resistência à insulina na obesidade. Adaptado de Barbour LA, et al. 2007

Exercício físico e captação de glicose

O exercício físico promove o aumento da captação de glicose para as células do músculo esquelético por uma via molecular distinta a da insulina, onde a contração muscular não necessariamente ativa a fosforilação de IR em resíduos de tirosina e subsequente ativação da PI3q, assim foi descoberta uma enzima chave na captação de glicose pela contração muscular denominada proteína ativada por AMP (AMPK) podendo ativar a translocação de GLUT4 independente da insulina, confirmando esta hipótese, o bloqueio farmacológico de PI3q não alterou

a captação de glicose pela contração muscular sendo dependente da fosforilação de AMPK e TBC1D4 para a translocação do GLUT4, ficando evidente que existem dois sinais de transmissão para a captação de glicose no músculo esquelético⁴⁰.

A enzima AMPK é um sensor energético e é ativada no exercício físico por baixo estado de energia, situação na qual o AMP aumenta, ativando vias que geram o aumento de ATP como a oxidação de AGL; ao mesmo tempo esta enzima bloqueia vias que consomem ATP como a síntese de AGL. Portanto a estimulação da contração muscular induz

aumento de AMP e Ca² (cálcio) situação em que AMP:ATP aumenta e assim é ativada a enzima AMPK e subsequente ativação de TBC1D1 e translocação de vesículas que contém GLUT4 para a membrana plasmática, assim inicia a facilitação de entrada da glicose para o meio intracelular⁴¹.

O exercício físico estimula a captação de glicose aumentando a expressão e fosforilação de proteínas chaves na via energética (Tabela 1.), assim tanto uma sessão aguda de exercício físico como um treinamento crônico foi capaz de aumentar a expressão de AMPK, TBC1D1, TBC1D4, Akt1, Akt2 e GLUT4 do músculo esquelético de humanos⁴²⁻⁴³. Em ratos diabéticos tipo 2 que realizaram um protocolo crônico e agudo de exercício físico aeróbico, ambos os protocolos resultaram em maior captação de glicose por aumentar a expressão das proteínas AMPK, PKB, Akt1 e GLUT4, confirmando a importância do exercício físico para a homeostasia glicídica⁴⁴⁻⁴⁵.

de reduzir a expressão das proteínas TLR-4, JNK, ikkB e ainda promoveu diminuição da fosforilação de IRS-1 em resíduos de serina no músculo esquelético, fígado e tecido adiposo⁴⁷. Em outro estudo, ratos obesos e com diabetes tipo 2 foram induzidos a um protocolo crônico de exercício físico aeróbico, após o treinamento apresentaram diminuição da expressão da proteína JNK e a fosforilação de IRS-1 em serina no fígado⁴⁸. No tecido adiposo, o treinamento aeróbico em camundongos obesos diminuiu a infiltração de macrófagos e expressão gênica de TNF α ⁴⁹. Já analisando outra modalidade, como o treinamento crônico resistido em ratos obesos, resultou em aumento da sensibilidade à insulina, expressão da proteína GLUT-4 e seu respectivo mRNA e ainda diminuiu a expressão gênica de TNF α e proteína supressora de sinalização de citocinas (SOCS3) no músculo esquelético⁵⁰.

No entanto uma sessão de exercício físico já é capaz de

Tabela 1. Efeito do exercício físico na via de sinalização insulínica e não insulínica

Proteína	Amostra	Intervenção	Efeitos	Referências
AMPK e TBC1D1	Humanos	Sessão aguda de 30min 70%VO ₂ max	Aumentou	40
AMPK, PKB, AKT e GLUT4	Ratos diabéticos	Natação 1h/d, 5d/sem por 8 semanas	Aumentou	42
PKB e GLUT4	Ratos diabéticos	Natação 30min/d, 5d/sem por 4 semanas	Aumentou	9
AMPK, GLUT4, AS160	Ratos obesos	Natação, 30min/d, progressão até 180min/d na ultima semana	Aumentou	43
TBC1D4, Akt1, Akt2, GLUT4 e AMPK	Humanos obesos diabéticos tipo 2 e obesos não diabéticos tipo 2	Bike estacionária 25min/d, 5d/sem por 10 semanas	Aumentou	41

Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico

O exercício físico atualmente é um método eficaz na prevenção e no tratamento de muitas doenças, já que a inatividade física associada a uma dieta desequilibrada vem resultando em muitos prejuízos metabólicos para o organismo, assim com o avanço das técnicas da biologia molecular, atualmente é possível analisar a eficácia de uma sessão de exercício físico e seu efeito crônico nas disfunções metabólicas adquiridas em estado de obesidade, portanto o exercício físico além de estimular a captação de glicose via AMPK exerce funções anti-inflamatórias diminuindo a expressão de proteínas que causam prejuízos na via da sinalização da insulina, embora ainda não se saiba o mecanismo exato para este efeito⁴⁶.

Assim, o exercício físico de predominância aeróbia em ratos obesos, induzidos por dieta rica em gorduras, foi capaz

alterar a inflamação em estado de obesidade e resistência à insulina diminuindo a fosforilação de IRS-1 em serina e da fosforilação de JNK no músculo esquelético⁵¹. Já analisando diferentes intensidades em uma sessão de exercício aeróbico em camundongos obesos, tanto a intensidade baixa como a moderada foi capaz de promover sensibilidade à insulina e aumentar a fosforilação de Akt⁵². Outro efeito molecular que o exercício físico exerce é a supressão da via mTORC1/S6K1, um estudo com camundongos C57BL/6 que foram induzidos a uma dieta rica em gordura, demonstrou que o treinamento físico reverteu o perfil lipídico sanguíneo dos camundongos resultando também na diminuição da expressão das proteínas mTORC1/S6K1 e promoveu aumento da expressão de AMPK e Akt⁵³, assim evidências mostram que o treinamento físico é uma ferramenta eficaz no combate à inflamação e resistência à insulina.

Considerações Finais

Os mecanismos moleculares que contribuem para o desenvolvimento de resistência à insulina associada à obesidade estão relacionados ao aumento do tecido adiposo e consumo elevado de gorduras na dieta, sendo um dos principais fatores para ativar vias moleculares com ações inflamatórias que interferem na fosforilação intracelular dos substratos do receptor da insulina. Novas evidências demonstram que o exercício físico possui efeitos anti-inflamatórios por suprimir proteínas que causam prejuízos na captação de glicose, contribuindo para melhorar a sensibilidade à insulina. Assim, mudanças no estilo de vida como a prática regular de exercício físico e a diminuição do consumo de gorduras são fundamentais tanto para a prevenção como no tratamento da obesidade, inflamação sistêmica e desenvolvimento de resistência à insulina.

Referências

1. Han M.S, *et al.* JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation. *Science* 2013;339:218-22.
2. DeFronzo RA, Tripathy D, Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(2):157-163.
3. Olokoba AB, Obateru AO, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends. *Oman Medical Journals* 2012;27(4):269-273.
4. Gomes MB, *et al.* Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 no brasil: estudo multicêntrico nacional. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(1):136-144.
5. Holland WL, *et al.* Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *The journal of clinical investigation* 2011;121(5):1858-1870.
6. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and cellular endocrinology* 2010;316:129-139.
7. Lê KA, Mahurkar S, *et al.* Subcutaneous adipose tissue macrophage infiltration is associated with hepatic and visceral fat deposition, hyperinsulinemia and stimulation of NF- κ B stress pathway. *Diabetes* 2011;60:2802-2809.
8. Knowler WC, *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2006;346(6):393-403.
9. Cao SC, Zhao G, Chang B, Zhang H. Effects of exercise on expression and phosphorylation of PI3K and PKB in insulin signaling in the skeletal muscles of type 2 diabetic rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2010;30(6):1217-21.
10. Lin, H. V, Ren, H., Samuel, V. T., Lee, H.-Y., Lu, T. Y., Shulman, G. I, Accili, D. Diabetes in mice with selective impairment of insulin action in Glut4-expressing tissues. *Diabetes* 2011;60:700-709.
11. Gonzalez E, McGraw TE. Insulin signaling diverges into akt-dependent and independent signals to regulate the recruitment docking and the fusion of GLUT4 vesicles to the plasma membrane. *Molecular Biology of the Cell* 2006;17:4484-4493.
12. Dam EMV, Govers R, James DE. Akt activation is required at a late stage of insulin-induced GLUT4 translocation to the plasma membrane. *Molecular Endocrinology* 2005;19(4):1067-1077.
13. Bouzakri K, *et al.* siRNA-based gene silencing reveals specialized roles of IRS-1/Akt2 and IRS-2/Akt1 in glucose and lipid metabolism in human skeletal muscle. *Cell Metabolism* 2006;4:89-96.
14. Sakamoto K, Holman GD. Emerging role for AS160/TBC1D4 and TBC1D1 in the regulation of GLUT4 traffic. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: 29-37.
15. Cleasby ME, Reinten TA, Cooney GJ, James DE, Kraegen EW. Functional studies of Akt isoform specificity in skeletal muscle in vivo: maintained insulin sensitivity despite reduced insulin receptor substrate-1 expression. *Molecular Endocrinology* 2007;21(1):215-228.
16. Masharani UB, *et al.* Insulin resistance in non-obese subjects is associated with activation of the JNK pathway and impaired insulin signaling in skeletal muscle. *PLoS One* 2011;11;6(5):e19878.
17. Castro G, *et al.* Diet-induced obesity induces endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the amygdala of rats. *FEBS Open Bio*. 2013;11;3:443-9.
18. Ueno M, *et al.* Regulation of insulin signalling by hyperinsulinaemia: role of IRS-1/2 serine phosphorylation and the mTOR/p70 S6K pathway. *Diabetologia* 2005;48(3):506-18.
19. Mayer CM, Belsham DD. Central insulin signaling is attenuated by long-term insulin exposure via insulin receptor substrate-1 serine phosphorylation, proteasomal degradation, and lysosomal insulin receptor degradation. *Endocrinology*. 2010;151(1):75-84.

20. Gao Z, *et al.* Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation on multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. *Molecular Endocrinology* 2004;18(8):2024-2034.
21. Dasu MR, Jialal I. Free fatty acids in the presence of high glucose amplify monocyte inflammation via toll-like receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;300:145-154.
22. Nguyen MTA, *et al.* A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via toll-like receptors 2 and 4 JNK dependent pathways. *The Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(48):35279-35292.
23. Andreasen AS, Kelly M, Berg RM, Moller K, Pedersen BK. Type 2 diabetes is associated with altered NF- κ B DNA binding activity JNK phosphorylation and AMPK phosphorylation in skeletal muscle after LPS. *Plos One* 2011;6:01-08.
24. Reyna SM, *et al.* Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin resistant subjects. *Diabetes* 2008;57:2595-2602.
25. Tsukumo DML, *et al.* Loss of function mutation in toll-like receptor 4 prevents diet induced obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2004;56:1986-1998.
26. Barma P, *et al.* Lipid induced overexpression of NF- κ B in skeletal muscle cells in linked to insulin resistance. *Biochimica et Biophysica Acta* 2009;1792:190-200.
27. Zhang X, *et al.* Selective inactivation of c-Jun NH2-Terminal kinase in adipose tissue protects against diet induced obesity and improves insulin sensitivity in both liver and skeletal muscle in mice. *Diabetes* 2011;60:486-495.
28. Jiang S, Messina JL. Role of inhibitory κ B kinase and c-Jun NH2 terminal kinase in the development of hepatic insulin resistance in critical illness diabetes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;301:454-463.
29. Goyal R, Faizy AF, Siddiqui SS, Singhai M. Evaluation of TNF α and IL-6 in obese and non-obese diabetics: Pre and postinsulin effects. *North American Journal of Medical Sciences* 2012;4:180-184
30. Stanley TK, *et al.* TNF α antagonismo with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):146-150.
31. Stagakis I, *et al.* Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Research & Therapy* 2012;14:01-11.
32. Alvaro C, Teruel T, Hernandez R, Lorenzo M. Tumor necrosis factor α produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor κ B kinase in a p38 MAPK dependent manner. *The Journal of Biological Chemistry* 2004;279(17):17070-17078.
33. Valedo SF, Vila Bedmar R, Nieto Vazquez I, Lorenzo M. C-Jun N-terminal kinase1/2 activation by tumor necrosis factor α induces insulin resistance in human visceral but not subcutaneous adipocytes: reversal by liver x receptor agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(9):3583-3593.
34. Shah OJ, Hunter T. Turnover of the active fraction of IRS1 involves raptor-mTOR- and S6K1-dependent serine phosphorylation in cell culture models of tuberous sclerosis. *Mol Cell Biol*. 2006;26(17):6425-34.
35. Tzatsos A, Kandror KV. Nutrients suppress phosphatidylinositol 3 kinase/ Akt signaling via raptor dependent mTOR-mediated insulin receptor substrate 1 phosphorylation. *Molecular and Cellular Biology* 2006;26(1):63-76.
36. Veilleux A, Houde VP, Bellmann K, Marette A. Chronic inhibition of the mTORC1/S6K1 pathway increases insulin induced PI3K activity but inhibits Akt2 and glucose transport stimulation in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 2010;24(4):766-778.
37. Austin RL, Rune A, Bouzakri K, Zierath JR, Krook A. siRNA-Mediated Reduction of Inhibitor of Nuclear Factor- κ B Kinase Prevents Tumor Necrosis Factor- α -induced insulin Resistance in Human Skeletal Muscle. *Diabetes* 2008;57:2066-2073.
38. Bhattacharya S, *et al.* Molecular mechanism of insulin resistance. *J Biosci* 2007; 32(2):405-413.

39. Barbour LA, *et al.* Cellular mechanism for insulin resistance in normal pregnancy and gestational Diabetes. *Diabetes* 2007;30(2):112-119.
40. Funai K, Cartee GD. Inhibition of contraction stimulated AMP-activated protein kinase inhibits contraction stimulated increases in PAS-TBC1D1 and glucose transport without altering PAS-AS160 in rat skeletal muscle. *Diabetes* 2008;58:1096-1104.
41. Young RS, Griffee SR, Lynes SE, Bracy DP, Ayala JE, McGuinness OP, Wasserman DH. Skeletal muscle AMP-activated protein kinase is essential for the metabolic response to exercise in vivo. *Journal of Biological Chemistry* 2009;284(36): 23925-23934.
42. Jessen N, *et al.* Exercise increases TBC1D1 phosphorylation in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301:164-171.
43. Vind BF, *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.
44. Cao S, *et al.* Effects of exercise on AMPK signaling and downstream components to PI3K in rat with type 2 diabetes. *Plos One* 2012;7(12):01-13.
45. Yu-Ching Chen, Shin-Da Lee, Cha-Hua Kuo, Low-Tone Ho. The Effects of Altitude Training on the AMPK-Related Glucose Transport Pathway in the Red Skeletal Muscle of Both Lean and Obese Zucker Rats. *High Alt Med Biol*. Dec 2011; 12(4): 371-378.
46. Sriwijitkamol A, *et al.* Reduced skeletal muscle inhibitor of κ BB content is associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetes: Reversal by exercise training. *Diabetes* 2006;55:760-767.
47. Oliveira AG, *et al.* Physical exercise reduces circulating lipopolysaccharide and TLR4 activation and improves insulin signaling in tissues of DIO rats. *Diabetes* 2011;60:784-796
48. Király MA, *et al.* Exercise maintains euglycemia in association with decreased activation of c-Jun NH2 terminal kinase and serine phosphorylation of IRS-1 in the liver of ZDF rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298:671-682.
49. Kawanishi N, Mizokami T, Yaho H, Suzuki K. Exercise attenuates M1 macrophages and CD8+ T cells in adipose tissue of obese mice. *Med Sci Sports Exerc* 2013;45(9):1684-93.
50. Panveloski-Costa AC, Júnior DAC, Brandão BB, Moreira RJ, Machado UF, Seraphim PM. Treinamento resistido reduz inflamação em músculo esquelético e melhora a sensibilidade à insulina periférica em ratos obesos induzidos por dieta hiperlipídica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011;55(2):155-63.
51. Matos MA, *et al.* Exercise reduces cellular stress related to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Stress and Chaperones* 2014;19:263-70.
52. Marinho R, *et al.* Efeitos de diferentes intensidades de exercício físico sobre a sensibilidade à insulina e atividade da proteína quinase B/Akt no músculo esquelético de camundongos obesos. *Einstein* 2014;12(1):82-9.
53. Liu X, Yuan H, Niu Y, Niu W, Fu L. The role of AMPK/mTOR/S6K1 signaling axis in mediating the physiological process of exercise induced insulin sensitization in skeletal muscle of C57BL/6 mice. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012;1822:1716-1726.